

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

7

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel-Charles ALBEAUX-FERNET

Né le 16 février 1905 à Paris

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Médaille des Epidémies

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

CHOLÉCYSTITES TOXIQUES

**Travail des Services de MM. les Professeurs Henri Gougerot et Noël Fiessinger
et du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de Médecine**

Président : M. NOËL FIESSINGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1935



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel-Charles ALBEAUX-FERNET

Né le 16 février 1905 à Paris
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médaille des Epidémies

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

CHOLÉCYSTITES TOXIQUES

Travail des Services de MM. les Professeurs Henri Gougerot et Noël Fliessinger
et du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de Médecine

Président : M. NOËL FIESSINGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DÉLAVIGNE, 2

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE,



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
De GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSY	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BROCQ	Clinique chirurgicale
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	CADENAT . . .	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . .	Clinique médicale.	GATELLIER. . .	Clinique chirurgicale.
BRULE. . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
CHABROL . . .	Clinique médicale.	MOCQUOT . . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOURE	Clinique chirurgicale.
DONZELOT . .	Clinique médicale.	QUENU	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . .	Clinique chirurgicale.
HARVIER. . . .	Clinique médicale.	VELTER	Clinique chirurgicale.
LIAN	Clinique médicale.	ECALLE	Clinique obstétricale.
SÉZARY	Clinique médicale.	GUÉNIOT. . . .	Clinique obstétricale.
VALLERY-RA-		LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.
DOT (Pasteur)	Clinique médicale.	LÉVY-SOLAL . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	METZGER . . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON GRAND-PÈRE

Le Docteur CHARLES FERNET

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Beaujon

A MÉS PARENTS

A MON ONCLE

Le Docteur PIERRE FERNET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin de St Lazare

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur NOËL FJESSINGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
Médecin de l'Hôpital de la Charité

Qui, dès le début de mes études médicales, m'a témoigné un vigilant intérêt et qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de respectueuse admiration et d'infinie gratitude.

A LA MÉMOIRE DE MON MAITRE

Le Docteur JEAN HUTINEL

Professeur agrégé à la Faculté
Médecin de l'Hôpital du Bastion 29

*Qui fut pour moi un maître et un ami
et dont je n'oublierai jamais le vi-
vant enseignement.*

A MON MAITRE

M. le Professeur HENRI GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine

*Qui m'a sans cesse témoigné une active
bienveillance.*

*Hommage de respectueuse reconnais-
sance.*

A MON MAITRE

M. le Docteur Pasteur VALLERY-RADOT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Bichat

*Qui m'a tant de fois guidé et conseillé
de façon si affectueuse.*

*Hommage respectueux de ma sincère
gratitude.*

A MON MAITRE

M. le Docteur RENÉ MOREAU

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hospice de Bicêtre

*A qui je dois une grande part de mes
connaissances médicales.
Hommage reconnaissant et dévoué.*

A MON MAITRE

M. le Docteur TH. ALAJOUANINE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hospice de Bicêtre

*En témoignage de respectueux atta-
chement et de profonde gratitude
pour l'éducation neurologique qu'i
m'a donnée.*

A MON MAITRE

M. le Docteur LOUIS RAMOND

Médecin de l'Hôpital Laënnec

*Hommage de respectueuse affection et
de sincère reconnaissance pour l'en-
seignement souriant qu'il m'a pro-
digé.*

A MON MAITRE

M. le Professeur LÉON BINET

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

*A qui je dois toutes mes connaissances
physiologiques.*

*Avec toute ma respectueuse reconnais-
sance pour l'accueil bienveillant qu'il
m'a fait dans son laboratoire.*

A MON MAITRE

M. le Docteur RENÉ BÉNARD

Médecin de l'Hôpital Laënnec

*Qui m'a témoigné une si grande bien-
veillance.*

*Hommage de respectueuse reconnais-
sance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

- M. le Professeur CHAUFFARD (*in memoriam*).
- M. le Professeur LEJARS (*in memoriam*).
- M. le Docteur FÉLIX RAMOND.

Externat

- M. le Docteur CHEVRIER.
- M. le Docteur LIAN.
- M. le Docteur CHABROL.
- M. le Docteur BRODIN.

Externat en premier

- M. le Docteur RENÉ BÉNARD.
- M. le Docteur Pasteur VALLERY-RADOT.

Internat

- M. le Docteur RENÉ MOREAU.
- M. le Docteur Pasteur VALLERY-RADOT.
- M. le Docteur HUTINEL (*in memoriam*).
- M. le Professeur NOËL FIESSINGER.
- M. le Professeur GOUGEROT.
- M. le Docteur ALAJOUANINE.
- M. le Docteur LOUIS RAMOND.

En reconnaissant souvenir des fructueuses années passées dans leur service.

A MES MAITRES

MM. les Docteurs PAPILLON et SOUQUES, médecins hono-
raires des hôpitaux.

MM. les Docteurs BOIDIN et PAGNIEZ, médecins des hôpitaux.

M. le Docteur A. LEMAIRE, professeur agrégé, médecin des
hôpitaux.

MM. les Docteurs BARIÉTY, CÉLICE, DECOURT et LAMY,
médecins des hôpitaux.

MM. les Docteurs MÉNÉGAUX et LEIBOVICI, chirurgiens des
hôpitaux.

M. le Docteur CAROLI, chef de clinique à la Faculté.

M. le Docteur DIRIART, médecin assistant du Bastion 29.

MM. les Docteurs H. R. OLIVIER et VIALARD, médecins
assistants des hôpitaux.

A MES AMIS D'IVRY, DE BICÊTRE, DU BASTION 29,
DE LA CHARITÉ, DE ST-LOUIS, ET DE LAENNEC.

DU MÊME AUTEUR

1. — **Étude anatomique du foie dans un cas mortel de spirochétose ictérigène** (en collaboration avec MM. J. VERNE et M. BARIETY). *Société anatomique*, Séance du 7 janvier 1932, *Ann. d'anat. path. et d'anat. norm.*, n° 2, fév. 1932.
2. — **Spirochétose ictérigène mortelle chez un malade porteur d'un cancer latent de l'estomac**, (en collaboration avec M. M. BARIETY). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 15 février 1932, n° 5, p. 166.
3. — **Lésions rénales associées à l'œdème pulmonaire expérimental chez le lapin, sous l'influence de l'injection intra-veineuse d'adrénaline** (en collaboration avec MM. Pasteur VALLERY-RADOT et Jean DELAMARE). *C. R. des séances de la Société de Biologie*, Séance du 12 mars 1932. Tome CIX, p. 850.
4. — **Acquisitions médicales en pathologie cardio-vasculaire** (en collaboration avec M. C. LIAN). *Année Médicale pratique 1932*, et *Revue Médicale française*, avril 1932.
5. — **Conceptions actuelles des avitaminoses** (en collaboration avec M. MILLIAU). *Gazette des Hôpitaux*, n° 35 et 37, 30 avril et 7 mai 1932.
6. — **Syndrome cérébelleux transitoire à la convalescence d'une angine diphtérique** (en collaboration avec MM. Jean HUTINEL et Jacques DECOURT). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 juil. 1932, n° 24, p. 1154.
7. — **Syndrome pseudo-appendiculaire au cours d'une néphrite chronique azotémique** (en collaboration avec M. Pasteur VALLERY-RADOT). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 juil. 1932, n° 25, p. 1288.
8. — **Conceptions pathogéniques et traitements actuels de l'asthme** (en collaboration avec M. GAUCHER). *Gazette des Hôpitaux*, n° 59, 23 juil. 1932.
9. — **De la grande valeur séméiologique et pronostique du pouls alternant** (en collaboration avec MM. C. LIAN et MERLE). *La Presse Médicale*, n° 75, 17 sept. 1932, p. 1415.
10. — **Aspects cliniques des néphrites scarlatineuses chez l'enfant**

(en collaboration avec M. Jean HUTINEL). *Gazette méd. de France*, n° 17. 15 sept. 1932, p. 657.

11. — **Œdème aigu du poumon et néphrite suraiguë consécutive à l'injection massive d'adrénaline chez le lapin** (en collaboration avec MM. Pasteur VALLERY-RADOT et Jean DELAMARE). *Annales de Médecine*, Tome XXXII, n° 5, décembre 1932.

12. — **Notes et adaptation de « Leçons sur les maladies du foie »**, par Noël FIESSINGER. 1 vol. Maloine, édit., Paris 1933.

13. — **La diphtérie des adultes** (en collaboration avec MM. J. HUTINEL et H. DIRIART). *Gazette méd. de France*, n° 3, 1^{er} février 1933, p. 88.

14. — **De l'influence de la pancréatectomie sur la contenance du sang en lipase** (en collaboration avec MM. Noël FIESSINGER et A. GAJDOS), *Soc. de Biologie*, 11 février 1933.

15. — **Deux nouveaux cas d'endocardite maligne lente à bacille de Pfeiffer** (en collaboration avec M. Noël FIESSINGER). *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôp. de Paris*, 17 mars 1933, n° 10, p. 391.

16. — **La forme thrombosante veineuse de la leucémie subaiguë à lymphoblastes** (en collaboration avec MM. Noël FIESSINGER et C. M. LAUR). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 mars 1933, n° 11, p. 407.

17. — **Leucémie lymphatique subaiguë à lymphomes symétriques** (en collaboration avec MM. Noël FIESSINGER et H. R. OLIVIER). *Le Sang, C. R. de la Soc. Franç. d'hématologie*. T. VII, n° 5, 1933, p. 548-552.

18. — **Contribution à l'étude des lipases de sérum** (en collaboration avec MM. Noël FIESSINGER et Alfred GAJDOS). *Annales de Médecine*, Tome XXXIV, n° 2, juil. 1933.

19. — **Pexie de l'éosinate de césium dans les intra-dermo, épi-dermo et cuti-réactions** (en collaboration avec M. H. GOUGEROT). *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et de Syph.*, 6 juil. 1933, p. 1312.

20. — **Contribution à l'étude des rapports de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale** (en collaboration avec MM. H. R. OLIVIER et J. MEILLÈRE). *Comm. au Congrès de l'Insuf. rénale*. Évier, sept. 1933.

21. — **Les conceptions actuelles de l'herpès** (en collaboration avec M. P. COLLART). *Gazette des Hôpitaux*, n° 82, 14 oct. 1933, p. 1467.

22. — **Ictère grave dû à une intoxication cinchophénique** (en collaboration avec M. Noël FIESSINGER). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 27 oct. 1933, n° 26, p. 1194.

23. — **Erythème salicylique chez un psoriasique fixant l'éosinate de césium ; régression du psoriasis. Hypothèses pathogéniques** (en collaboration avec M. H. GOUGEROT) *Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syph.*, 9 nov. 1933.

24. — **Dermatite des près d'Oppenheim** (en collaboration avec MM.

GOUGEROT et BOULLE). *Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syphil.*, 14 déc. 1933, p. 1705.

25. — **Herpès à bulles : herpès géant** (en collaboration avec MM. H. GOUGEROT et LORTAT-JACOB). *Annales des Maladies vénériennes*, n° 1, janvier 1934.

26. — **Apparition simultanée à la suite d'injections de chlorure de calcium, d'œdèmes et d'une augmentation du chlore globulaire** (en collaboration avec MM. H. GOUGEROT et DEGOS). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 janv. 1934, n° 2, p. 63.

27. — **Lupus érythémateux des parties découvertes à type pella-grôide déclanché par un coup de soleil** (en collaboration avec MM. H. GOUGEROT et BURNIER). *Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syphil.*, 8 févr. 1934, p. 280.

28. — **Épithélioma sudorifère** (en collaboration avec MM. H. GOUGEROT et A. DREYFUSS). *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et de Syphil.* 8 févr. 1934, p. 294.

29. — **Les accidents de la médication par l'or.** *La Science médicale pratique*, n° 7, 1^{er} avril 1934, p. 234 et n° 8, 15 avril 1934, p. 270.

30. — **Etudes cliniques sur le tempérament. Les trois types lymphatiques** (en collaboration avec M. L. CORMAN). *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 7, 15 avril 1934, p. 205.

31. — **Paralysie faciale, périphérique avec dissociation des activités volontaires et réflexes** (en collaboration avec M. Th. ALAJOUANINE et R. THUREL). *Rev. Neurol.*, 1934 ; T. IX, p. 398.

32. — **Maladie de Stokes-Adams de nature rhumatismale** (en collaboration avec MM. L. RAMOND et S. VIALARD) *Bull. et mém. Soc. Méd. hôp. Paris*, janvier 1935.

INTRODUCTION

Il est habituel de mettre en opposition d'une part la facilité, l'électivité et la fréquence de l'atteinte vésiculaire au cours des infections et, d'autre part, l'emprise que les toxiques (alcool, chloroforme, phosphore, arsenic) ont sur le foie.

Cependant, le rôle important joué par la vésicule dans les éliminations biliaires, mis en évidence par de nombreux travaux histophysiologiques au cours de ces dernières années, laisse entrevoir le caractère trop schématique de cette théorie.

L'étude physiologique permet de penser que la vésicule doit être lésée par les agressions toxiques contre lesquelles elle est mal défendue puisque la bile chargée de substances toxiques, non seulement y séjourne, mais encore s'y concentre.

Cette notion paraît cependant avoir été négligée. A peine la trouve-t-on soulevée dans quelques travaux parus il y a une cinquantaine d'années.

Dominici invoque la possibilité du passage de toxalbumines dans les voies biliaires.

Gumprecht, en 1895, étudiant la pathogénie de la lithiase, déclare que « la preuve irréfutable de la théorie microbienne manque ; car, bien qu'il ait trouvé des bactéries dans le centre des calculs, Naunyn lui-même est obligé d'avouer que le fait est rare eu égard au nombre des calculs stériles et la preuve n'est pas faite que les infections biliaires chez les femmes soient aussi fréquentes que la lithiase elle-même. Si

l'on admet la formation des calculs dans la bile stagnante comme conséquence d'une invasion bactérienne, cette formation ne s'accompagnant d'aucun signe, il faut admettre aussi une infection biliaire tout à fait bénigne. Peut-on prouver que cela se passe ainsi ? »

Naunyn se demande si, dans certaines circonstances, la bile ne pourrait pas être considérée comme un véritable poison protoplasmique, détruisant l'épithélium de la muqueuse et réalisant ainsi les conditions nécessaires à la formation des calculs.

L. Fournier, dans sa thèse, disait même textuellement : « Il y aura peut-être lieu plus tard de décrire une variété de lithiase par toxiques chimiques. Ces faits seront toujours exceptionnels. D'une toute autre importance seraient peut-être pour la production de la lithiase les lésions vésiculaires déterminées par certaines toxines végétales ou microbiennes ».

M. Labès, H. Claude s'attachent à étudier l'action de quelques toxiques sur la vésicule biliaire ; leurs recherches imprécises demeurent sans lendemain.

Aussi bien l'attention est-elle tout entière tournée vers la lithiase biliaire à laquelle on rapporte toutes les cholécystites subaiguës et chroniques et à la base de laquelle on invoque toujours une théorie microbienne.

L'existence clinique de lésions vésiculaires aseptiques doit cependant retenir l'attention. On ne peut manquer en effet d'être frappé par les constatations bactériologiques des médecins et des chirurgiens étudiant, soit la bile vésiculaire, soit la paroi de vésicules cliniquement et histologiquement pathologiques enlevées lors des cholécystectomies : les cultures sont loin d'être toujours positives.

N'existe-t-il pas un autre processus pathologique que l'infection pour expliquer le mécanisme des cholécystites ? Toutes les cholécystites sont-elles obligatoirement microbiennes ?

Ces questions se posent à l'esprit avec d'autant plus d'insistance que des faits cliniques viennent, avec la rigueur

d'une expérience de laboratoire, prouver que l'introduction dans l'organisme de certaines substances toxiques provoque fréquemment des réactions vésiculaires.

Nous avons, au cours de ces deux dernières années, orienté nos recherches dans le but de démasquer l'existence de ces altérations vésiculaires non microbiennes.

C'est le résultat de ces travaux que nous présentons ici. Il se divise en trois parties :

— La première partie est physiologique et réunit les diverses expériences ayant trait au rôle de la vésicule dans les éliminations biliaires ; elle comporte un corollaire histophysiologique important à considérer car la vésicule biliaire normale présente une fragilité de structure très spéciale.

— La deuxième partie de notre mémoire comporte des faits cliniques dont la plupart sont originaux ; ils concernent des réactions vésiculaires aseptiques d'étiologie toxique variée.

— Dans la troisième partie, nous avons groupé le résultat de nos expériences sur la réalisation expérimentale de lésions toxiques d'angiocholécystites.

PREMIÈRE PARTIE

La vésicule biliaire participe de façon très spéciale à l'élimination de la bile ; en effet, pendant les périodes de jeûne, l'écoulement biliaire ne se produit pas dans l'intestin bien que la sécrétion du foie soit continue : c'est que la bile s'accumule dans le cholécyste où elle y subit d'importantes modifications.

Pour être capable de remplir ces fonctions, la vésicule — dérivé embryologique de l'intestin — s'est adaptée, semble-t-il, en modifiant sa structure originelle.

1. Dans un premier paragraphe, nous rappellerons brièvement l'histophysiologie de la vésicule biliaire ;

2. A ce propos, nous serons amené à insister sur un fait qui nous paraît trop souvent négligé : *la fragilité de l'épithélium*. On a l'impression que l'épithélium vésiculaire est capable d'assurer son rôle dans des conditions de fonctionnement normal mais qu'il est lésé par la moindre anomalie de traversée mécanique ou chimique ;

3. Cette notion de la « fragilité épithéliale » prend une importance primordiale si l'on tient compte du rôle de la vésicule dans les éliminations biliaires. Les travaux modernes ont considérablement élargi le processus d'excrétion des classiques et nous nous efforcerons de montrer les nuances de ce mécanisme dont l'étude éclaire l'interprétation de nombreuses constatations physiologiques et pathologiques.

I. — HISTOPHYSIOLOGIE DE LA VÉSICULE BILIAIRE

Avant d'étudier l'histologie des vésicules biliaires sur lesquelles nous avons expérimenté, nous voudrions exposer brièvement l'histologie de la vésicule biliaire normale et insister sur quelques points qui rendent particulièrement difficile son étude pathologique.

La vésicule biliaire présente à étudier sur les coupes deux régions bien distinctes : une muqueuse et une musculeuse.

1. La muqueuse

La muqueuse comprend deux parties : un épithélium et un chorion.

a) L'épithélium comprend une couche unique de cellules hautes et prismatiques ; si on les coupe horizontalement, elles ont quatre ou six côtés. Pfuhl a montré qu'il fallait tenir compte de l'état de contraction de la vésicule : c'est ainsi que, quand la vésicule se distend, les cellules épithéliales deviennent plus basses et plus larges tandis que le noyau s'arrondit.

En moyenne, d'après Policard, les cellules ont une hauteur de 24 à 28 μ et une largeur de 6 à 8 μ .

1. Le protoplasme est généralement trouble et finement granuleux.

Vers la partie basale s'observe une striation longitudinale alors que, en deçà du noyau, la striation est vésiculeuse. Pour Pfuhl, cette striation est en rapport avec la présence

d'une substance mucoïde. Sur les coupes à l'hématoxyline au fer, cet auteur a toujours vu, au-dessus du noyau, une structure plasmatique foncée, avec, entre elle et le noyau, une sorte de croissant plus clair.

Policard donne du protoplasme une description un peu différente :

— à la partie axiale, on voit des granulations de teinte rougeâtre sur les coupes traitées au mucicarmin ;

— au niveau de la surface libre se trouve un plateau strié ; celui-ci est recouvert d'une substance se teintant en rouge par le muci-carmin et qui, pour Wahlgreen, serait une pseudo-mucine.

Le chondriome est constitué par un amas serré de fins bâtonnets groupés sous le plateau strié et à la base de la cellule. De la partie profonde du plateau strié partent une série de chondriocontes. Dans la région basale de la cellule, elles sont disposées en amas comme sous le plateau, mais en sens inverse.

Enfin, disséminées dans tout le protoplasme, on voit de petites particules arrondies qui augmentent de volume du plateau strié au noyau puis diminuent du noyau à la partie basale ; ces petites corpuscules sont vraisemblablement en rapport avec des phénomènes d'absorption.

2° Le noyau est ovoïde. Jurisch lui décrit des encoches ou un contour polygonal et cet aspect curieux a été retrouvé par Pfuhl chez deux condamnés à mort.

Il est situé chez l'homme et la plupart des animaux, à la partie basale des cellules.

Chez le lapin, comme Jurisch l'a signalé, nous l'avons observé à la partie moyenne de la cellule.

En général, la ligne formée par les noyaux est droite.

La structure du noyau n'est pas homogène : son réseau de chromatine est irrégulièrement épaissi (Policard, Jurisch).

3° La substance intercellulaire et le ciment intercellulaire ressemblent à ceux de tout épithélium prismatique.

b) Le chorion est immédiatement placé sous l'épithélium sans interposition de membrane basale. Il est formé de cellu-

les assez rapprochées les unes des autres dans la région sous-épithéliale, puis de fibrilles conjonctives et élastiques de plus en plus importantes au fur et à mesure que l'on se rapproche de la musculieuse.

Ce chorion est de type lymphoïde, très souvent infiltré de follicules clos. Il est hérissé de saillies ou franges irrégulières et de formes variées selon les incidences de la coupe ; ces franges déterminent des cryptes d'aspect très différent les unes des autres et de profondeur inégale.

Il existe enfin des formations glandulaires (Shikunami, d'Agata) qui représentent, dans la vésicule, les glandes de Lieberkuhn de l'intestin grêle ; elles sont tubuleuses ou alvéolo-tubuleuses, se trouvent au fond des cryptes épithéliales et sont particulièrement abondantes au niveau du col. Ce sont des glandes à cellules cylindriques.

Leur fonction, encore mal connue, a fait l'objet de travaux récents qu'il nous paraît intéressant de rapporter.

Pour Pfuhl, qui se base sur la coloration de ces éléments cellulaires en rouge vif par le muci-carmin, elles sécrètent du vrai mucus ; elles s'opposent ainsi nettement à l'épithélium cylindrique de la muqueuse qui produirait de la pseudo-mucine car il ne prend pas bien le muci-carmin et se colore par les colorants nucléaires.

Cet auteur insiste sur leur rareté : « Il faut, dit-il, quantité de coupes pour trouver un de ces canalicules qui ne sont que des invaginations de la muqueuse, étroites comme une crevasse et qui, d'après Lutschka, se prolongent jusqu'à la musculieuse ou la fibreuse ».

Lützens leur fait jouer un tout autre rôle : ces acini produiraient un ferment protéolytique très actif qui serait la cause de la destruction rapide post-mortem de l'épithélium ; il faut noter en effet que l'altération cadavérique est beaucoup moins marquée et beaucoup moins rapide dans les régions de la vésicule où ces formations glandulaires n'existent pas.

Popper donne de cette théorie une confirmation indirecte en remarquant dans la bile vésiculaire recueillie chez des su-

jets atteints de pancréatite aiguë hémorragique ou de péritonite biliaire, des ferments protéolytiques et amylolytiques.

S. H. Cascao de Anciaes, au cours d'expériences sur le chien, exagère le fonctionnement des glandes à mucus par des injections de pilocarpine dont le pouvoir excito-vagal est bien connu ; il fait le dosage dans la bile vésiculaire avant et après la ligature du canal cystique des ferments amylolytiques, protéolytiques et lipolytiques par les méthodes de Wohlgemuth-Gross modifiées selon la technique de Koslowskyfuld et Molnar. Mais alors qu'il ne constate pas de variations appréciables dans le dosage des ferments amylolytiques et protéolytiques, il trouve une augmentation nette des ferments protéolytiques. L'augmentation des valeurs de la lipase fut de 20 à 37% des valeurs initiales dans quatre expériences.

Ces faits sont importants ; ils doivent être rapprochés des constatations d'Hammarsten qui trouve dans la bile des ferments protéolytiques et amylolytiques et des observations de Thannhauser rapportant l'existence d'un ferment capable de dédoubler le cholestérol.

2. — La musculouse

La musculouse est formée de faisceaux musculaires lisses, disposés en un système plexiforme, et interrompus par des faisceaux fibreux : les fibres lisses, longitudinales, transversales, obliques, s'entrecroisent en tous sens ; c'est dans les lames de tissu conjonctif interfasciculaires que cheminent les vaisseaux et les nerfs.

La musculouse est doublée en partie par la séreuse péritonéale ; on y rencontre un plexus nerveux (Policard).

Quelques points rendent particulièrement délicate l'étude histologique de la vésicule biliaire :

1° C'est tout d'abord l'absence de description précise ou tout au moins absolument complète chez l'homme.

Il faut, en effet, rejeter tout matériel d'autopsie. Pfuhl es-

time à 2 heures le temps suffisant pour qu'après la mort l'épithélium se sépare de la muqueuse. Pour cette raison, on s'est adressé à un matériel opératoire ; les descriptions de Virchow, d'Aschoff, de Shikiamiet Bacmeister, de Sommer, de Jurisch, de Policard et Santy s'y rapportent. Mais la vésicule prélevée lors d'une intervention chirurgicale est, en principe, pathologique et il est difficile d'y trouver une architecture rigoureusement normale.

2° Nous avons rapporté la plupart de nos descriptions expérimentales à la vésicule du lapin. Cet animal se prête admirablement à l'expérimentation par voie digestive, intramusculaire et intraveineuse ; son régime alimentaire n'a pas besoin de variété et l'on élimine aisément chez lui toutes causes de toxi-infection digestive.

Avant de commencer nos expériences et, à plusieurs reprises dans le cours de celles-ci, nous avons sacrifié des lapins normaux afin d'obtenir des vésicules normales.

Sur les coupes de vésicules de lapins on ne peut manquer d'être frappé par la longueur des franges épithéliales et par la minceur du chorion ; c'est là un fait normal, nullement pathologique, dont il importe de faire état dans l'interprétation des coupes.

Nous reproduisons deux dessins de vésicules humaines à des états différents de distension ; la comparaison de ces dessins est intéressante à faire avec ceux de coupes pathologiques que l'on trouvera plus loin.

Conséquences physiologiques de la structure histologique du cholécyste

Il semble que l'on ait un peu trop exagéré la symétrie histo-physiologique de la vésicule biliaire et de l'intestin.

Sans doute, le cholécyste est un dérivé embryologique de l'intestin, dérivé dilaté au point de devenir un véritable réservoir pour la bile ; sans doute l'épithélium vésiculaire est du type intestinal, doué comme lui de la capacité d'absorption ; sans doute encore, la disposition des mitochondries en deux paquets situés, l'un sous le plateau strié, l'autre à

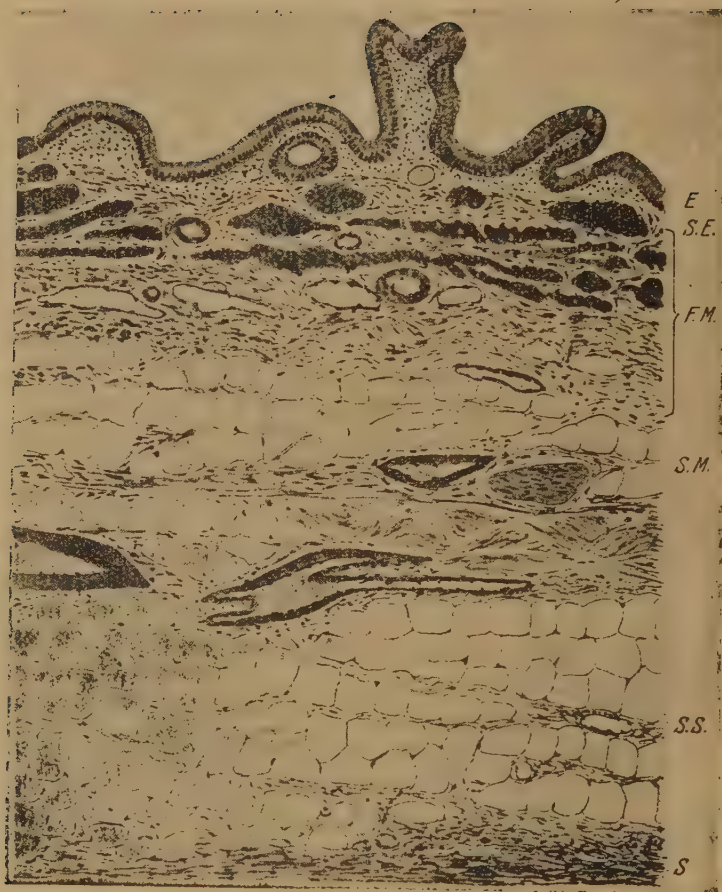


FIG. 1. — *Vésicule humaine normale*

E : Epithélium
 SE : Chorion
 FM : musculuse
 S : Séreuse

(Dessin extrait du livre de W. Pfuhl : « La vésicule et les voies biliaires extra-hépatiques », Handbuch der Mikroskopischen V, 2, Verdauungs apparat ; p. 440).

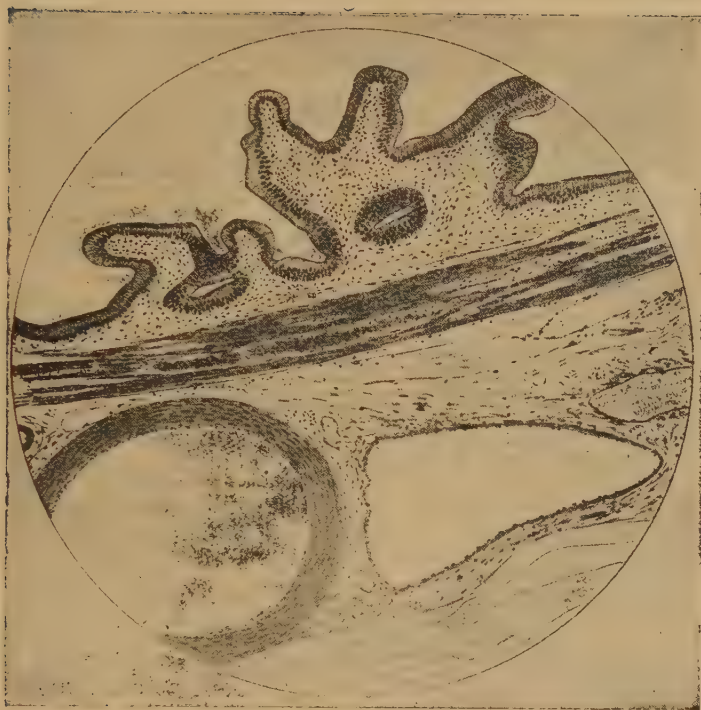


FIG. 2. — *Vésicule humaine normale*

La vésicule est ici en état de contraction.

Remarquer, selon la description de Pfuhl, l'importance des « fronces », l'épaisseur de la couche conjonctive, la disposition des faisceaux musculaires.

(Dessin extrait du livre de W. Pfuhl : « La vésicule et les voies biliaires extra-hépatiques », Handbuch der Mikroskopischen, V, 2, Verdauungs apparat ; p. 443).

la base, est comparable à la structure des cellules intestinales.

Mais la ressemblance se borne à ces caractéristiques et les points de différenciation sont plus intéressants pour les déductions physiologiques.

Il en existe deux principaux, pour la majorité des auteurs :

1° L'absence, dans la vésicule, de dispositifs circulatoires, lymphatiques et sanguins, organisés comme ceux de l'intestin ;

2° l'absence de villosités.

Or, ces deux points méritent discussion.

1° L'absence, au niveau de la vésicule, de dispositifs circulatoires, lymphatiques et sanguins organisés au point de permettre un transport rapide dans le torrent circulatoire des substances absorbées par l'épithélium est un fait sur lequel insiste la grande majorité des auteurs (Aschoff, Policard). En effet, les réseaux des capillaires sanguins et lymphatiques sont très pauvres dans la paroi du cholécyste et la circulation la plus active de la muqueuse vésiculaire est à peine comparable à la circulation de repos de la muqueuse intestinale. Pour presque tous les histologistes et les physiologistes, il n'y a pas de circulation fonctionnelle vésiculaire.

Nous opposerons, à l'opinion classique, la théorie d'Halpert qui admet, au contraire, une résorption importante de la paroi vésiculaire grâce à ses vaisseaux.

Cette théorie est ingénieuse et les résultats de nos expériences viennent à l'appui des idées qu'elle soutient.

Pour Halpert, dans certaines conditions, la vésicule ne se vide pas par le cystique. Lorsque le sphincter du cholédoque est fermé, la bile qui arrive dans le cholécyste est résorbée entièrement et éliminée par les vaisseaux sanguins et lymphatiques ; « il y aurait résorption intégrale dans la vésicule qui servirait de régulatrice à la pression dans les voies biliaires. La musculature de la paroi empêcherait l'excès de tension de celle-ci et permettrait son adaptation aux conditions de pression ambiante ».

Wilhelm Pfuhl reconnaît que la théorie d'Halpert s'accorde avec la structure histologique de la vésicule biliaire car, pour lui, il existe une circulation fonctionnelle.

Or, on peut voir sur certaines de nos coupes une dilatation importante des capillaires gorgés de globules rouges et il ne paraît pas douteux qu'une des réactions de la vésicule biliaire vis-à-vis des toxiques soit une congestion des vaisseaux du chorion et de la séreuse ;

2° L'absence de villosités est un point capital de l'étude histophysiologique du cholécyste, mais ici il importe de préciser les termes.

La vésicule ne possède pas de villosités si on définit celles-ci ; « dispositifs permanents d'accroissement de la surface épithéliale ». Mais elle possède incontestablement des replis qui augmentent la surface de contact de l'épithélium avec le contenu de la vésicule. Ces replis sont de deux ordres : les uns, appelés généralement plis de distension, sont plutôt transversaux et s'effacent quand la vésicule est pleine ; les autres, appelés souvent crêtes muqueuses, de hauteurs différentes, sont fixes et anastomosés en un réticulum formant des mailles irrégulières.

Telle est, du moins, l'opinion classique correspondant aux descriptions courantes des Traités d'histologie.

Mais telle n'est pas l'opinion de Pfuhl. Pour cet auteur, les plis, que la majorité des histologistes appelle crêtes muqueuses et considère comme permanents, sont en réalité des plissements constatés uniquement sur les vésicules en état de tonus normal et disparaissant sur les vésicules en distension. Il les nomme des « fronces », employant le terme imagé des couturières qui, après avoir fait des plis dans un tissu les réunissent en y passant un fil et les accentuent en tirant sur l'aiguille.

La vésicule pourrait ainsi être comparée à une bourse ; sa contraction correspondrait aux plis que l'on y crée en tirant les cordons.

« La vésicule, dit Pfuhl, peut se contracter au point que les fronces se touchent ; le contenu est alors exprimé. Quand la

vésicule est distendue, la paroi peut être presque lisse. Il n'existe pas de véritables cryptes car, lors de la distension, la muqueuse est complètement lisse. Cependant, il semble que les fronces, présentent une couche conjonctive épaisse et ancrée aux couches sous jacentes par des nerfs et des vaisseaux ».

Quelle que soit la théorie adoptée, il faut accepter le fait que la contraction vésiculaire réalise, en même temps que l'expulsion, un brassage de son contenu ; la paroi est ainsi mise en contact par toute sa surface avec les substances qui se trouvent dans la bile et qui peuvent être douées d'un pouvoir lésionnel.

II. — LA NOTION DE LA FRAGILITÉ ÉPITHÉLIALE DE LA VÉSICULE BILIAIRE

Les considérations précédentes éclairent singulièrement l'interprétation de nos coupes.

Nous avons en effet toujours été frappé par la chute de l'épithélium à l'extrémité des replis muqueux appelés crêtes muqueuses » par les classiques, « fronces » par Pfuhl, et que nous proposons d'appeler plus commodément des « franges ».

Sur de nombreuses coupes d'animaux normaux, nous avons constaté ce fait qui peut être appelé « abrasion de la frange ».

On peut lui voir plusieurs aspects.

Tantôt ils s'agit d'un gonflement des cellules qui augmentent de volume et dont le plateau strié disparaît ; fréquemment, chaque cellule tend à s'isoler de sa voisine par suite d'une hypertrophie prédominant à son pôle supérieur.

Tantôt — et il s'agit peut-être d'un stade plus avancé — les cellules, dont le protoplasme est plus clair et le noyau plus foncé, sont séparées irrégulièrement par des espaces vides.

Tantôt, enfin, l'épithélium a complètement disparu et l'extrémité de la frange est réduite à son squelette conjonctif.

Cette abrasion de la frange ne doit nullement être considérée comme une altération pathologique. Pas davantage on ne doit la ranger parmi les lésions cadavériques. Ce n'est qu'un phénomène morphologique traduisant l'extrême fragilité de l'épithélium vésiculaire.

Il ne s'observe que de place en place, et contraste avec des régions absolument normales. A l'opposé, il est, sur certaines de nos coupes, étendu à l'épithélium terminal de toutes les franges. Tel est le cas en particulier, comme on le verra plus loin, des coupes d'animaux intoxiqués par la synthaline.

Il s'agit alors d'un processus pathologique d'irritation déterminé par le toxique.

Le mécanisme le plus vraisemblable est celui d'une dégénérescence cellulaire localisée au point où les franges baignent, par leur extrémité libre, dans la bile. A ce niveau existe incontestablement une zone fragile puisque les altérations cadavériques commencent par ce point.

Quoi qu'il en soit, de la lecture de nos coupes, se dégage — avant la mise en jeu de processus toxique proprement dit — une notion essentielle : l'extrême fragilité de l'épithélium vésiculaire.

A son degré le plus léger, cette fragilité se manifeste par la constatation en quelques points d'une tuméfaction des cellules de l'extrémité de la frange suivie d'une véritable abrasion.

A son degré le plus avancé, on assiste à la destruction généralisée de l'épithélium au niveau du sommet des franges et l'exagération de ce phénomène lésionnel banal est déjà aux confins de la pathologie.

Conclusions

Cette notion de la fragilité de l'épithélium vésiculaire a une importance pratique considérable pour l'expérimentation.

Il importe en effet d'écarter tous les facteurs capables de produire ou d'exagérer les lésions d'abrasion dues à la fragilité épithéliale.

Pour cette raison, nous n'avons pu utiliser aucune vésicule d'autopsie. Pendant notre Internat à l'hospice de Bicêtre, nous avons cherché à recueillir quelques renseignements sur des vésicules de sujets ayant travaillé dans des industries colorantes, dans des fabrications de substances cellulo-

siques ; malgré la précocité de nos prélèvements, toujours l'altération cadavérique avait fait son œuvre.

Nous avons cherché à diminuer celle-ci par des injections intra-péritonéales de formol faites aussitôt après la mort autour de la vésicule, ce fut peine perdue : on ne peut utiliser aucune vésicule d'autopsie. En effet l'épithélium est littéralement abrasé ; les cellules sont altérées, leurs plateaux sont morcelés ; les noyaux présentent des modifications tinctoriales variées ; le chorion lui-même est réduit à l'état de squelette conjonctif.

Cette fragilité extrême de la vésicule biliaire impose de très grandes précautions dans l'étude expérimentale. Prend-t-on la vésicule d'un animal en agonie, on trouve déjà des lésions. La saisit-on entre les mors d'une pince pour en faire l'ablation, l'épithélium est fragmenté sur les coupes. La tire-t-on, lorsqu'on la décolle de la face inférieure du foie, les franges sont tordues ou pliées sur place.

Pour éviter toutes ces causes d'altération, nous avons toujours recueilli nos vésicules de la façon suivante : le lapin, sacrifié par un choc sur la nuque, est immédiatement étendu sur le liège d'autopsie. La peau et le péritoine sont fendus rapidement aux ciseaux. Puis, l'estomac et l'intestin étant abaissés, on coupe au scalpel toute la région du foie située au-dessus de la vésicule. Le rectangle ainsi obtenu est réduit à l'aide du rasoir en un rectangle plus petit sur lequel on voit un fragment de parenchyme hépatique et un cylindre qui est la surface de section de la vésicule biliaire à sa partie moyenne.

Immédiatement, la pièce est placée dans un bocal contenant le fixateur convenable, en général le formol salé, et traitée ensuite selon les méthodes d'inclusion et de coloration habituelles.

Grâce à cette technique qui est exécutée en une à deux minutes, nous avons pu supprimer complètement non seulement l'altération *post-mortem* mais aussi les lésions de traumatisme dont la fréquence est constante si l'on ne prend pas ces précautions indispensables.

III. — LE RÔLE DE LA VÉSICULE DANS LES ÉLIMINATIONS BILIAIRES

A la base des fonctions de la vésicule biliaire, se trouve la propriété d'élimination. Cette propriété est complexe. C'est que, dans le mécanisme normal, jouent, d'une part, l'absorption modifiant la constitution de la bile et l'évacuation qui en assure le renouvellement.

Si, dans l'étude des cholécystites telles que le conçoivent les classiques, la pathologie de la vésicule n'est que rarement invoquée, c'est que l'on ne voit jamais décrit un processus toxique. Alors que l'on parle d'hépatites toxiques, d'ictères toxiques, la vésicule est négligée au point d'être oubliée. On ne peut cependant passer sous silence sa capacité fondamentale d'élimination qui rend son atteinte certaine parce qu'obligatoire.

Avant d'étudier les aspects des cholécystites toxiques, il est donc indispensable de rappeler les travaux classiques et modernes qui ont précisé le rôle de la vésicule dans les éliminations biliaires.

La vésicule biliaire, branchée sur le canal hépatique par le canal cystique, n'est pas une simple voie de dérivation.

En effet, la bile, sécrétée de façon presque continue par le foie, reflue dans le cholécyste en dehors des périodes digestives grâce à la fermeture du canal de Wirsung par le sphincter d'Oddi ; elle y devient la propriété absolue du cholécyste qui l'emmagasine.

L'élimination biliaire subit ainsi un temps d'arrêt de

grande importance puisque la bile y est modifiée dans la plupart de ses constituants.

Certains sont résorbés.

D'autres sont concentrés.

D'autres enfin participent au processus d'élimination d'une façon encore mal connue.

1. Substances résorbées.

L'eau est résorbée à un taux important : 60 à 75 0/0 pour Chiray et Pavel.

A l'autopsie, la bile recueillie dans la bile vésiculaire est toujours beaucoup plus foncée que la bile qui s'échappe des canaux hépatiques.

Récemment, Et. Chabrol, R. Charonnat, J. Cottet et M. Cachin ont étudié la résorption du chlore.

Expérimentalement, chez le chien chloralósé, les chiffres de la teneur en chlore de la bile sont compris entre 1 gr. 50 et 2 gr. 50 pour 1000.

Le débit du chlore par la bile évolue dans le même sens que le débit hydrique, la concentration restant sensiblement constante en dépit des variations légères de la cholérèse.

Le chlore excrété par le canal cholédoque suit la destinée du chlore gastro-intestinal ; il est repris par les capillaires du système porte. Mais lorsque le sphincter d'Oddi est fermé et que la bile se concentre dans la vésicule, le chlore se résorbe et disparaît des voies biliaires. C'est ainsi qu'il fait totalement défaut dans la bile vésiculaire si l'on a soin de la prélever sur un animal soumis à un jeûne prolongé pendant 24 heures.

Chez l'homme, les mêmes auteurs ont étudié à l'aide de l'épreuve de Meltzer-Lyon la teneur en chlore de la bile A et celle de la bile B ; ils ont montré que la bile vésiculaire est moins riche en chlore que la bile hépatique.

Il apparaît ainsi nettement que le chlore est résorbé presque entièrement par la vésicule biliaire.

Cette constatation conduit les auteurs à la conception d'un cycle vésiculo-hépatique pour le chlore biliaire qui séjourne

en amont du sphincter d'Oddi (alors qu'il existe un cycle entéro-hépatique pour le chlore que la bile déverse librement dans l'intestin).

2. Substances concentrées.

Les dosages, effectués sur des échantillons de bile prélevés au cours d'interventions ou au cours d'autopsies, donnent des chiffres dont la comparaison montre bien l'importance du processus de concentration.

Nous donnons ici, à titre d'exemple, les chiffres cités par Gley :

Bile hépatique (p. 100)		Bile vésiculaire (p. 100)	
Eau	96,5 — 97,5	82,5 — 89 8	
Matières solides.....	2,5 — 3,5	10,2 — 17,7	
Sels biliaires.....	1,0 — 1,8	5,6 — 10,7	
Mucine et pigments.	0,4 — 0,5	1,4 — 2,6	
Cholestérol	0,15	0,2 — 0,4	
Corps gras.....	0,1	0,2 — 0,9	

a) On voit bien sur ce tableau l'importance de la concentration des *sels biliaires* et des *pigments biliaires*, d'où dépendent les différences de teinte des biles A et C, par rapport à la bile B d'origine vésiculaire, notées au cours de l'épreuve de Meltzer-Lyon.

Plusieurs faits mettent bien en évidence l'importance de ce processus de concentration.

Dans une expérience classique, Mann, Bollman et Pierre de Page ont lié le canal cholédoque d'un chien et étudié le temps d'apparition des signes sériques et urinaires de l'ictère par rétention ainsi réalisé : il est en moyenne de 48 h., mais il se trouve raccourci de 40 h. si l'on résèque la vésicule avant de lier le cholédoque. Cette différence de temps est due à l'importante mise en réserve de la bile dans la vésicule et à la concentration réalisée par la paroi. En effet, si l'on altère la muqueuse par une injection d'hypochlorite de soude, l'ictère apparaît d'autant plus tôt que l'atteinte pariétale est plus importante.

Le processus de concentration ne s'exerce pas toujours au

même taux. Chiray et Pavel, étudiant la sécrétion biliaire chez un cholécystostomisé porteur d'un drain avec flacon collecteur, remarquent que, pendant le jour, la sécrétion biliaire est entretenue plus ou moins abondante par les repas et que la bile recueillie est peu teintée ; au contraire, au cours de la nuit, l'écoulement cesse ; lorsqu'il reprend, la bile évacuée se montre beaucoup plus foncée. Les auteurs interprètent ces variations comme la preuve de l'action concentratrice exercée par la vésicule sur la bile qui y demeure quelque temps, la moindre abondance de la sécrétion nocturne permettant cette stagnation.

b) Les *sels de calcium* subissent eux aussi une importante concentration dans la vésicule : de 142 à 270 milligr. par litre d'après Fowweather et Collinson.

Il faut tenir compte des importantes variations du calcium biliaire. C'est ainsi que, selon Drury, le taux du calcium dans la bile varie peu chez le sujet normal et d'un individu à l'autre, mais la quantité totale de ce calcium émise en 24 heures par la voie biliaire est, au contraire, très différente suivant les sujets quand il y a des variations qualitatives et quantitatives du flux hépatique.

Il n'en est pas moins vrai que le taux calcique plus ou moins élevé de la bile vésiculaire tient sous sa dépendance la richesse en calcium du sable, de la boue biliaire et des calculs au cours de la lithiase. D'autre part Chiray et Pavel ont trouvé ce métal en assez grande proportion dans certaines infiltrations de la paroi vésiculaire. Nous reviendrons plus loin sur ces faits.

c) Les *sels de fer*, pour Winkenwerder se concentreraient eux aussi dans le cholécyste.

d) Les *substances colorantes* ont été particulièrement étudiées.

On sait que c'est en utilisant le pouvoir concentrateur de la vésicule et en s'appuyant sur les recherches d'Abel et Rowntree montrant l'élimination élective (95 %) par le foie et les voies biliaires de la phénoltétraiodphtaléine, que Graham, Cole et Copher ont créé la méthode de la cholécystographie,

Plus récemment, S. H. Cascao de Anciaes a pu mettre en évidence la concentration intra-vésiculaire de quelques substances chromoscopiques telles que le rose bengale, le tétragnost Merck et l'iodure de potassium introduits par voie intraveineuse et le carmin d'indigo injecté par voie sous-cutanée. Dans les expériences de cet auteur, le canal cystique étant fermé, le prélèvement était fait directement dans la vésicule.

Des résultats analogues ont été constatés par Nakashiva et Valdoni.

Certaines substances subissent des modifications plus difficiles à préciser :

e) Les *lipides* paraissent se concentrer. C'est ainsi que Gley donne les chiffres de 0,1 pour la bile hépatique et de 0,2 à 0,9 pour la bile vésiculaire.

Leur transformation a été surtout étudiée par les histologistes : Policard, Aschoff, Bacmeister, Burkner, qui constatent une disposition spéciale des gouttelettes graisseuses à l'intérieur des cellules : très fines au pôle distal, ces particules sont plus importantes au niveau du noyau, disparaissent dans la région basale puis se retrouvent dans les interstices cellulaires.

Expérimentalement d'autre part, on constate qu'après introduction dans la vésicule de quelques centimètres cubes de lait, les cellules épithéliales se remplissent de gouttelettes graisseuses.

f) Le *cholestérol* subit des transformations discutées. 1) Pour Aschoff et pour Policard, il y a résorption. Aschoff appuie son opinion sur de nombreuses vérifications expérimentales : il constate que les cancers de la vésicule biliaire exclue d'un apport biliaire, ne présentent aucune trace de cholestérol décelable histologiquement ; d'autre part, injectant dans des vésicules de chiens du cholestérol et des corps gras, il retrouve sur les coupes histologiques les corps gras dans la paroi, mais il ne constate pas de cholestérol. Aschoff conclut que le mélange de cholestérol et de graisses se décompose dans l'épithélium vésiculaire et que, seules, les graisses peu-

vent être résorbées en grande quantité par les lymphatiques.

Le cholestérol, formé peut-être en partie aux dépens de ces graisses, serait ensuite restitué à la vésicule biliaire.

Policard s'appuie sur des constatations histologiques mettant en évidence la présence de cholestérol dans la région basale des cellules de l'épithélium.

En fait, il s'agit à l'état normal d'une absorption minime.

Dans certaines conditions pathologiques, le processus s'exagère et des réactions cellulaires conjonctives interviennent : on voit en certains points s'accumuler des histiocytes bourrés d'éthers de la série cholestérolique et ayant tous les caractères des cellules qu'on rencontre dans le xanthome et le xanthelasma des paupières : ces amas, dont Chiray et Pavel ont bien étudié le mécanisme de formation, caractérisent l'état anatomique des vésicules pathologiques appelées « vésicules fraises ».

Dans d'autres cas, le cholestérol, cristallisant sur un support organique, forme les « calculs intra-muraux » d'Aschoff ; ceux-ci sont souvent développés au fond des cryptes vésiculaires, comme l'ont signalé Gosset, Pierre Duval, Ivan Bertrand et Moutier.

De tels dépôts pathologiques doivent être attribués à une absorption vésiculaire et non pas à un apport sanguin.

2) La théorie de la sécrétion recueille actuellement plus de partisans.

Chauffard, Guy Laroche et Grigaut insistent sur la présence de corpuscules biréfringents dans l'épithélium vésiculaire : ces corpuscules sont considérés en effet comme des figures d'excrétion. Gosset, Loewi et Magrou voient dans les amas lipoidiques qui caractérisent la vésicule fraise un mode de formation des calculs de cholestérol. Elman et Tausig, cités par Chiray, signalent la présence de cholestérol dans la bile blanche qui est une bile d'origine indiscutablement vésiculaire et dans la bile des hydrocholécystites expérimentales. Ils prouvent d'autre part l'addition de cholestérol à la bile hépatique soumise à l'influence de la vésicule biliaire au cours d'expériences particulièrement ingénieuses.

Chez un chien, ils drainent une moitié du foie directement par le cholédoque, l'autre moitié par l'intermédiaire de la vésicule biliaire. Or, ils constatent que l'augmentation du cholestérol est plus considérable dans la bile vésiculaire ; cet accroissement est plus grand, disent-ils, qu'on ne peut l'expliquer par l'action de concentration qu'exerce la vésicule sur la bile.

Dans une deuxième série d'expériences, ils pratiquent chez des chiens une ligature du canal cystique et ponctionnent immédiatement, puis quelques jours plus tard, la paroi postérieure du cholécyste. Dans 6 cas sur 7, l'augmentation du cholestérol par rapport à la bilirubine est indiscutable. Sur 3 autres chiens, le cystique étant lié, ils aspirent le contenu de la vésicule et réintroduisent une quantité connue de bile où ils ont dosé le cholestérol ; quelques jours plus tard, un nouveau dosage montre une augmentation considérable du cholestérol (300 % dans un cas).

M. Chiray et J. Hesse, s'appuyant sur une longue pratique de l'excrétion vésiculaire provoquée, admettent également la sécrétion du cholestérol par l'épithélium vésiculaire. Au cours de dosages du cholestérol sur les trois biles A, B et C recueillies par tubage duodénal, ils constatent que le rapport entre le cholestérol de la bile B et celui des biles hépatique et cholédocienne est beaucoup plus fort, alors que les éléments de la bile B, les pigments par exemple, sont 3 fois plus concentrés que ceux de la bile A.

Pour expliquer le taux élevé du cholestérol dans la bile vésiculaire, il faut donc admettre le pouvoir sécréteur de la vésicule vis-à-vis de ce corps.

3. Substances dont le séjour intra-vésiculaire est encore mal précisé.

Certaines substances séjournent indiscutablement dans la vésicule biliaire mais leurs transformations ne sont pas encore bien connues.

a) Bolmer fut le premier à observer que *l'arsenic* trouvé dans les matières fécales provenait de la bile ; Del Baere,

après injection de néosalvarsan chez l'homme, a retrouvé ce corps dans la bile par tubage duodénal. L'élimination biliaire de l'arsenic est dix fois plus forte que l'élimination intestinale (Kuroda) et que l'élimination rénale (Frenkel-Heiden et Navassart).

b et c) La même élimination par les voies biliaires s'observe pour le *bismuth* et pour le *mercure* selon des doses qui varient avec le sel employé et la voie d'introduction.

d) P. Delbet et Breteau ont constaté, en étudiant le rapport du magnésium au calcium, une importante élimination du *calcium* par la bile.

e) On verra plus loin l'importante voie de rejet représentée par le cholécyste vis-à-vis des *sels d'or*.

L'étude de ces éliminations montre le rôle important de la vésicule et fait prévoir que la moindre altération de la bile est capable de léser son épithélium dont nous avons vu l'extrême fragilité.

Avant de voir le bien-fondé de cette théorie, il nous faut étudier succinctement une autre propriété du cholécyste : la fonction d'évacuation.

Évacuation

Nous aurons souvent, dans le cours de cette étude, à parler du processus pathologique de stagnation vésiculaire, car la vésicule n'est pas un organe flasque et inerte. Nous avons d'autre part discuté de l'aspect histologique différent des vésicules distendues et des vésicules vides ou en état de demi-réplétion.

A ce propos, l'étude de l'évacuation vésiculaire mérite d'être exposée.

Deux théories s'affrontent sur ce sujet :

1° L'évacuation passive ;

2° La contractilité autonome.

Nous exposerons ces deux théories en insistant surtout sur les expériences récentes.

1^o Théorie de l'évacuation passive

La théorie de l'évacuation passive, énoncée en France par Béchère, est soutenue surtout à l'étranger.

D'après Haberland, la musculature n'entrerait en contraction que par la pression abdominale et les mouvements d'aspiration du duodénum ; la respiration elle-même, par les mouvements d'abaissement de la coupole diaphragmatique, interviendrait pour presser sur la vésicule. Récemment encore Pfuhl se rallie à cette théorie.

D'autres auteurs invoquent des mécanismes indirects ; Winklestein explique l'évacuation du cholécyste par la distension congestive du foie ; Harer, Hargis, Van Metter mettent en cause les ondes péristaltiques du duodénum, Auster et Crohn, Diamond, le simple regorgement.

F. Ramond et J. Dimitresco-Popovici, sans nier la contraction vésiculaire, ont mis en évidence l'action aspiratrice du duodénum qu'ils ont pu déclancher trois à trente minutes après l'introduction d'une solution magnésienne dans le duodénum et qu'ils ont pu également mesurer.

Si l'on ne peut faire jouer aux contractions duodénales qu'un rôle adjuvant dans la chasse biliaire, elles n'en doivent pas moins jouer un rôle important dans le remplissage du cholécyste, le brassage et la concentration de la bile.

Une théorie plus exclusive attribue le vidage du cholécyste au sphincter d'Oddi contracté en permanence, mais dont le relâchement libérerait le flux vésiculaire. Cette théorie est soutenue par Winkelstein, par Aschner. Copher, Kodama, Graham pensent que l'évacuation du cholécyste provient de la distension et de l'élasticité de sa paroi, le sphincter d'Oddi suffisant à déterminer la réplétion des voies biliaires comme à déclancher la chasse biliaire.

En réalité, la théorie de l'évacuation passive ne tient pas devant de nombreuses critiques.

C'est ainsi que W. J. Merle, Scott et Lester, R. Whitaker ont analysé, une par une, les différentes causes invoquées.

Les variations de la pression intra-abdominale ne peuvent avoir aucune influence dans les conditions normales : le fait

que chez le chat la vésicule reste pleine pendant plusieurs jours de jeûne et malgré de violentes pressions, le prouve suffisamment.

Le péristaltisme intestinal, même intensifié par la physostigmine est sans effet sur la vésicule contenant le tétraïode.

Le relâchement du sphincter de la portion terminale du cholédoque est sans influence sur l'évacuation biliaire. Si on l'exclut par l'introduction d'une sonde en gomme ou par une section du cholédoque, le repas de graisses provoque aussi bien la chasse biliaire. De plus chez deux chats, la vésicule ayant été préalablement remplie de tétraïode, l'administration par la bouche ou l'introduction intraveineuse de graisses provoque l'injection du canal hépatique et du canal cholédoque avant qu'aucune goutte d'huile opaque soit évacuée dans le duodénum. Ces faits prouvent bien que l'action du sphincter du cholédoque est antagoniste à l'action expulsive de la vésicule. Quant au balayage de la vésicule par l'arrivée de la bile hépatique, il ne saurait expliquer le flux provoqué par les graisses car, après l'absorption de celles-ci, l'intensité de l'ombre vésiculaire est souvent manifestement augmentée tandis que son volume est grandement diminué. Il y a donc concentration du contenu vésiculaire pendant la phase d'évacuation, et non pas dilution par une nouvelle sécrétion biliaire.

Quant au rôle du sphincter d'Oddi, l'expérience suivante de Whitaker en fait justice : il coupe le sphincter d'Oddi chez un chien à jeun ; or, après un repas riche en graisses, la vésicule se vide complètement.

2° Théorie de la contractilité autonome.

La grande majorité des auteurs estime que le réservoir vésiculaire est doué de pouvoir contractile.

L'histologie prévoit cette notion en montrant la disposition circulaire des fibres musculaires. W. J. Mayo, Auster et Crohn considèrent la couche musculaire comme trop mince pour pouvoir réaliser une contraction efficace. Mais Chiray et Pavel font remarquer que le muscle vésiculaire présente

une disposition réticulée particulièrement favorable à la rétraction simultanée sur tous les diamètres ; de plus, la contraction s'exerce sur un milieu liquide, donc incompressible et mobilisable dans une seule direction.

1. Diverses constatations ont permis d'affirmer la contraction vésiculaire chez l'homme et chez l'animal.

Sachs, Simonek, Pribram ont pu l'observer directement chez l'homme laparotomisé et soumis en même temps à l'épreuve de Meltzer-Lyon. Iwa Matsuo l'a non seulement constatée mais mesurée en chiffrant les différences survenues dans les diamètres de la vésicule au cours de l'expérience.

On a pu, au cours de ces dernières années, observer à l'écran les contractions de vésicules opacifiées par le tétraïode ; les contractions étaient déclanchées par une injection de 2 cc. de rétropituitrine dans les expériences de Schöndube et Kalk, par le repas de Boyden dans les expériences de Whitaker et dans celles de Feissly.

Chez l'animal, Doyon a démontré l'influence des excitations du pneumogastrique et du splanchnique sur la vésicule biliaire. Chiray et Pavel en ont enregistré les contractions sous l'influence de divers agents : température supérieure à 46°, courant électrique (Doyon), extrait d'hypophyse (Houssey).

Læper, Lemaire et Dany ont montré que l'injection intra-veineuse d'acétylcholine provoque chez le chien une contraction vésiculaire effective, c'est-à-dire suivie d'une augmentation notable de la cholérèse.

Pour ces auteurs, l'épreuve à l'acétylcholine, dont ils se sont servis pour l'exploration des fonctions vésiculaires est même aussi efficace que l'épreuve de Meltzer-Lyon. Sur les vésicules isolées, il est possible de vérifier la contractilité.

Chiray et Pavel ont étudié son déclanchement par les excitants périphériques du système végétatif et en particulier par la pilocarpine et l'ésérine.

Les mêmes faits ont été récemment repris par Villaret et A. Marcotte à l'aide de la technique d'Ischiyama modifiée,

dans laquelle on enregistre les variations de pression interne du cholécyste tout entier.

Les auteurs ont pu constater que la vésicule biliaire normale est des plus sensibles aux excitants du sympathique et du parasympathique. C'est ainsi qu'elle répond par une contraction intense et prolongée à la pilocarpine diluée à 1 pour 250.000 ; ce spasme pilocarpinique est relâché par l'adrénaline à la même dilution. Un spasme vésiculaire est obtenu en excitant le parasympathique avec l'acétylcholine. En dehors des périodes digestives, le déclenchement de la contraction vésiculaire est obtenu par l'action cholécystokinétique des cholagogues.

Leur étude a été réalisée de façon très précise au cours de ces dernières années.

Chez le chien, la fistule biliaire, primitivement réalisée par Schwann et Blondlot, a été pratiquée suivant des modalités variables.

Rohrig et Rutherford ont utilisé une fistule temporaire sur le chien curarisé. La plupart des autres expérimentateurs, Paschkis, Prévost et Binet, Rosenberg, Stadelman, Doyon et Dufourt ont réalisé une fistule permanente et complète sur la vésicule avec excision du cholédoque entre deux ligatures.

Carnot et Gaemmlinger se sont servis de la fistule duodénale permanente ; ce même procédé a été employé plus récemment par Brugsh, Steinmetzer.

Et. Chabrol et ses collaborateurs, lorsqu'ils ont repris dans le cours de ces dernières années l'étude expérimentale des divers cholagogues, ont pratiqué chez des chiens chloralosés une fistule cholédocienne temporaire.

C'est par une méthode analogue que récemment, chez le chien cholécystostomisé et chloralosé, P. Mallet-Guy et P. Ponthus ont constaté, après injections de lipiodol, l'existence d'un véritable péristaltisme vésiculaire se traduisant par des déformations tout à fait caractéristiques animant le contour de l'ombre radiologique ; ils ont même pu observer l'existence d'une biloculation avec division fonctionnelle de la vésicule en portion fundique et portion pyélique.

Pour ces auteurs, l'épreuve de Meltzer-Lyon agit, en provoquant la contraction de l'antrum pylorique avec mise en tension du fond, et le relâchement du sphincter d'Oddi avec évacuation du fuseau terminal : il existe donc une synergie fonctionnelle entre le sphincter d'Oddi et la vésicule.

2. Dans les circonstances physiologiques habituelles, la contraction vésiculaire est réalisée grâce à un véritable réflexe. Celui-ci est déclenché, lors des périodes digestives, par le passage transduodénal des albumoses et des peptones et de l'acide chlorhydrique d'origine gastrique.

Il est possible de mettre ce fait en évidence par le *tubage duodénal*. Ce procédé démontre en effet, de façon certaine, les propriétés contractiles de la vésicule biliaire et permet, en outre, avec une précision relative, l'étude de la bile vésiculaire.

Chiray et Pavel, se basant sur les études expérimentales et l'observation clinique, affirment que la contraction de la tunique musculaire du cholécyste est bien la cause physiologique qui préside à l'évacuation de la bile B ; ils admettent également que la bile B est d'origine vésiculaire tout en reconnaissant que, dans une faible mesure, le sulfate de magnésie agit aussi sur la fonction sécrétoire de la cellule hépatique.

L. Bérard et P. Mallet-Guy ont vérifié la loi de Meltzer-Lyon lors d'observations chirurgicales personnelles : chaque fois qu'ils ont obtenu une bile B, l'intervention confirmait que la vésicule fonctionnait et, inversement, ils n'ont jamais observé de bile B lorsque l'état anatomique de la vésicule paraissait opératoirement l'interdire.

Pour les Lyonnais d'ailleurs, l'absence de bile B ne signifie pas déficit anatomique de la vésicule, mais, de façon plus extensive, suppression physiologique.

Cette notion est capitale et nous aurons l'occasion de la retrouver à propos du rôle de la stase dans les cholécystites toxiques. Dans certains cas, on peut admettre que la vésicule ne fonctionne plus sans qu'il y ait aucune interruption anatomique entre elle et la voie biliaire principale. C'est ains

que L. Bérard et P. Mallet-Guy ont vu souvent l'épreuve de l'excrétion vésiculaire provoquée négative, indiquant ainsi de façon précise le déficit fonctionnel de l'organe et la perte de son pouvoir contractile.

Si telles sont les conditions physiologiques normales, on ne peut pas ne pas penser qu'elles doivent être troublées lors des processus pathologiques. Aussi bien, Chiray n'a-t-il pas individualisé toute une série d'états dans lesquels la fonction d'évacuation n'avait pas lieu, soit en raison d'un obstacle mécanique (adhérences péricholécystiques, obstacles intra ou extra-cavitaires, vices de position de nature variée), soit en raison d'un affaiblissement de la contractilité du muscle vésiculaire déterminant de l'atonie ou de l'hypotonie.

Ces notions essentielles peuvent être envisagées sous un angle presque opposé, si l'on veut bien considérer qu'une lésion quelconque de la paroi ne peut manquer de retentir sur la contraction vésiculaire, soit en l'excitant, soit en l'atténuant.

Nous retrouverons ces faits dans nos observations cliniques où les douleurs à type de coliques témoignent d'un effort d'expulsion, mais nous les verrons aussi dans nos constatations histologiques où la musculature dissociée par l'œdème montre bien l'atteinte déterminée par les toxiques sur la fonction contractile du cholécyste.

DEUXIÈME PARTIE

La bactériologie ne saurait actuellement expliquer la pathogénie de toutes les cholécystites.

Si la théorie infectieuse groupe le plus grand nombre des faits, de nombreuses observations témoignent de la nécessité d'invoquer un autre processus, aussi bien pour certaines cholécystites subaiguës ou chroniques que pour les cholécystites lithiasiques.

En effet, si l'on a, pendant de nombreuses années, fait une si grande part à l'infection biliaire, c'est que l'on négligeait les précautions indispensables au prélèvement de la bile et surtout que l'on ne donnait pas aux phénomènes d'élimination biliaire microbienne toute leur importance.

Une révision de ces notions s'est faite dans le cours de ces vingt dernières années et l'on en trouvera dans ces pages l'exposé succinct.

Puis nous aborderons, à la lumière d'observations personnelles, la question des cholécystites toxiques en clinique et le problème de la lithiase envisagé sous le signe des irritations pariétales du cholécyste.

I. — EXISTENCE DE LÉSIONS VÉSICULAIRES ASEPTIQUES

Depuis quelques années, de nombreux auteurs insistent sur le faible pourcentage des cultures de bile et de parois de vésicules biliaires enlevées chirurgicalement.

Ces constatations ont été faites tout d'abord sur des cholécystites calculeuses ; elles sont d'une importance capitale car elles battent en brèche la théorie infectieuse de la formation des calculs biliaires.

Telle est l'opinion de Gosset, Lœwy et Magrou qui, dans leurs recherches sur la vésicule fraise, ont montré que la constatation de dépôts sous-épithéliaux de lipoides conduit à la conception d'une origine *aseptique* du calcul vésiculaire.

« Microscopiquement, disent-ils, ces vésicules ne présentent aucune trace d'inflammation : l'épithélium est intact ; les différentes couches de la vésicule sont normales ; toute inflammation est absente : ce sont des *lésions aseptiques* » et, plus loin, « il s'agit de lésions qui se font par un processus aseptique. Il n'y a pas trace d'inflammation ; c'est une *lithiase aseptique* ».

Rovsing, dans son ouvrage « Pathogénie des calculs biliaires et indications opératoires », soutient la même opinion. « Depuis vingt-cinq ans déjà, en 1889, écrit-il, j'ai dans mes leçons, démontré que la théorie de Naunyn était très invraisemblable, tout opposée aux expériences journalières de la clinique qui prouvent que l'infection est toujours une complication secondaire à une lithiase biliaire d'ancienne

date, tout opposée aux résultats des autopsies des grands hôpitaux qui montrent que la majorité des calculs biliaires sont trouvés dans des vésicules aseptiques sans trace d'inflammation. Je démontrai aussi que les recherches bactériologiques jusqu'à cette époque n'appuyaient pas les recherches de Naunyn ». Rappelant les travaux de Boyssen et d'Aschoff, il ajoute : « l'infection dans la lithiase biliaire n'est jamais la cause mais toujours une complication de cette maladie. Jusqu'à ce moment, on a mis tout sens dessus dessous : ce n'est pas l'infection et la stase qui sont les causes de la cholélithiase, mais au contraire la lithiase qui entraîne le plus souvent l'infection et la stase dans les voies biliaires ».

L'étude bactériologique n'a pas été faite uniquement dans les cholécystites calculeuses. Dans le cours de ces dernières années, de nombreux auteurs ont systématiquement cherché l'existence de germes capables d'expliquer la pathogénie des affections vésiculaires ; les résultats sont loin d'être concordants ; aussi bien n'ont-ils pas été obtenus avec les mêmes méthodes.

On peut distinguer parmi ces études deux grands groupes.

Un premier groupe comprend les méthodes indirectes ; on y trouve associés le tubage duodénal et l'examen direct ou la culture de la bile obtenue avec ou sans chasse vésiculaire par le sulfate de magnésie permettant d'obtenir la bile B dite bile vésiculaire.

Un deuxième groupe réunit les méthodes directes ayant trait aux cultures de bile recueillie lors d'interventions chirurgicales et aux cultures de parois de vésicules enlevées par les chirurgiens.

1° Les méthodes indirectes

L'emploi du *tubage duodénal* pour l'étude bactériologique des voies biliaires a été fait par Mac Neil et Chace, Aaron, Piersol et Bockus, Hollander en Amérique ; par Hoefert et Weilbauer en Allemagne ; par Chiray, par Carnot et Libert, par Olmer et Crémieux, par Damade en France.

Récemment, Josserand, Mallet-Guy et Vachez, Delaporte dans sa thèse, ont repris cette étude.

On ne saurait trop insister sur les difficultés techniques qui retirent au procédé toute sa valeur. Alvarez et Boardmann ont bien insisté sur ce point : c'est ainsi que Boardmann, après avoir pratiqué le lavage de la bouche et de l'estomac, fait l'ensemencement comparatif de la bile, du suc gastrique et de la salive et conclut à l'existence de trop nombreuses causes de contaminations et d'erreurs.

R. W. Nauss, M. Lake et J. C. Torrey pensent de même. Ces considérations semblent logiques.

L. Bérard et Mallet-Guy estiment cependant qu'« une fois le tube arrivé dans l'estomac, l'activité du suc gastrique constitue, dans une certaine mesure, un milieu stérilisant où les germes qu'il avait pu entraîner sont en partie détruits car les cultures de suc gastrique se révèlent stériles dans la très grande majorité des cas ». Pour eux, la culture de bile recueillie dans ces conditions a une grande valeur : ils font une première culture sur bouillon ordinaire ou sur bouillon T puis ils la repiquent sur des milieux différents selon l'espèce en cause : gélose ordinaire, milieux sucrés tournesolés (recherche de l'indol pour le colibacille), milieu à l'exuline pour les entérocoques. Grâce à cette technique qui comporte évidemment un matériel bien stérilisé, ils estiment utile l'application de la méthode aux cas de cholécystite bâtarde, apyrétique, se manifestant seulement par une douleur plus ou moins vague dans la région du carrefour duodéno-biliaire et pour lesquels l'examen somatique ne fournit aucun renseignement. L'épreuve de Meltzer-Lyon donne une bile B qui, si elle est claire, contribue à faire errer le diagnostic puisque la vésicule fonctionne et que son contenu est macroscopiquement normal. Mais un examen microscopique et une culture indiquent des microbes qui « imposent le diagnostic de cholécystite atténuée, ouverte, infectante ».

L'opinion de ces auteurs nous semble trop absolue. Il nous paraît dangereux d'affirmer le diagnostic de cholécystite infectante sur la seule constatation de microbes dans la bile.

D'ailleurs, si l'on en croit certains auteurs, les résultats de ces examens n'ont rien de démonstratif. C'est ainsi que H. G. Morena, C. Duran et J. Tapia, pratiquant l'examen bactériologique de la bile vésiculaire obtenue par sondage duodénal ou directement du cholécyste, ont constaté que le tant pour cent des cultures positives n'était pas beaucoup plus élevé chez les malades des voies biliaires que lorsque celles-ci n'étaient pas infectées.

Il paraît donc plus sage de ne pas accorder une trop grande valeur aux méthodes indirectes dans l'étude bactériologique des cholécystites : trop de causes d'infection viennent altérer le prélèvement de bile par la sonde d'Einhorn.

2° Les méthodes directes

D'autres auteurs se sont attachés à l'étude bactériologique de la bile prélevée directement sur les vésicules de cholécystectomies. Nous ne tiendrons compte ici que des résultats obtenus par culture de la bile ; en effet, l'examen direct est notoirement insuffisant pour des germes souvent à virulence atténuée ou tout au moins à tendance infectieuse chronique ; il faut encore tenir compte du pouvoir antiseptique des sels biliaires sur lesquels a insisté Et. Chabrol.

Grâce aux cultures de bile, les résultats sont souvent positifs, mais ils sont des plus variables.

C'est ainsi que le colibacille est souvent identifié par Naunyn, par Gilbert, par Johnson. Meyer insiste sur la fréquence avec laquelle on constaterait la présence de l'entérocoque.

L. Bérard et P. Mallet-Guy, dans leurs observations, ne mettent en évidence que des germes banaux ou des hôtes occasionnels : divers bacilles et cocci dans un cas, saprophyte intestinal d'espèce non pathogène dans un autre, colibacille dans un troisième cas.

Certains auteurs, lorsque la bile est stérile à la culture, ne rejettent pas pour cela une étiologie infectieuse et ont recours à la *culture de la paroi*. Ce procédé nécessite une ri-

gueur plus grande. Il a donné des résultats intéressants entre les mains de Gundermann, d'Alvarez et Huntemuller, qui ont montré que la bile vésiculaire peut être stérile alors que la paroi du cholécyste contient des bactéries.

Dans l'ensemble cependant, la pratique des ensemencements de paroi, même avec le procédé de Rosenow grattant légèrement la muqueuse et prélevant un lambeau de paroi profonde, augmente de bien peu le nombre des résultats positifs.

Le pourcentage le plus élevé est celui de Huntemuller pour qui le staphylocoque est retrouvé dans 60 % des cas.

Toutes ses observations ne distinguent pas le caractère aigu ou chronique des cholécystites. Or, ce point a une grosse importance ; c'est ainsi que A. C. Nickel et E. St. Judd notent que si les vésicules biliaires de cholécystites aiguës ou subaiguës contiennent des germes bactériologiques, il est de constatation courante et générale que les cholécystites chroniques sont stériles.

Ces faits sont les plus nombreux bien que, dans certains cas de cholécystites phlegmoneuses, il fut impossible de mettre en évidence le moindre germe microbien, tant par les cultures de la bile que par celles de la paroi vésiculaire.

Les constatations précises de Westphal, de Wolfer, de Stultz et Bauer sont formelles et ont même conduit ces auteurs à invoquer le rôle possible du suc pancréatique dans la production des lésions pariétales.

Bryan Williams et S. Mc. Lachlan ont fait des cultures à partir de 106 vésicules humaines extraites chirurgicalement pour cholécystites : des cultures séparées furent faites avec la bile, les parois vésiculaires et la glande cystique. Le streptocoque, à l'encontre des résultats proclamés par d'autres chercheurs, ne fut trouvé que dans 26 cas et le colibacille dans 28. Dans les cas où le streptocoque était présent dans les parois de l'organe ou dans la glande cystique, il fut toujours trouvé dans la bile ; les auteurs s'appuient sur cette constatation pour invoquer la voie d'infection biliaire et non sanguine.

Les auteurs insistent sur le fait que les streptocoques isolés appartenaient à des races qui se trouvent à l'état normal dans l'intestin et que rien ne permet de conclure que l'infection soit primitive. Peut être s'agit-il d'une infection secondaire, *la lésion primitive étant d'ordre toxique ou chimique.*

Aussi bien ont-ils en vain cherché à vérifier les expériences de Rosenow qui aurait, par injection intraveineuse de cultures streptococciques d'origine vésiculaire, provoqué chez le lapin l'apparition presque constante de cholécystite.

Pour Wilkie, dans la grande majorité des cas de cholécystite chronique, les cultures de toute l'épaisseur de la paroi de la vésicule ne poussent pas. Les cultures des couches sous-muqueuses et externes, en laissant la muqueuse intacte, donnent une culture de streptocoques dans 42 % des cas.

Friesleben, sur l'analyse bactériologique de 147 cas, constate que, dans 44 cas, la culture est négative ; parmi les microbes trouvés dans la bile et la paroi, il dresse le tableau suivant : bacterium coli, staphylocoques, streptocoques, entérocoques, paratyphique B.

Haase, sur 75 vésicules chirurgicalement extirpées, observe 36 % de cultures négatives ; dans 32 % des cas, il constate des colibacilles et dans 24 % des cocci dont les trois quarts sont des entérocoques. Il estime, à l'opposé de Friesleben, que ces germes semblent plus fréquemment provenir de l'intestin que parvenir par la voie sanguine.

H. Edelman, qui obtient 75 % de constatations positives, note, par ordre de fréquence, le staphylocoque, le streptocoque et le bacterium coli.

Mais, pour d'autres auteurs, les résultats positifs sont bien plus rares.

Klieve et Rose, sur 94 cas, ont trouvé 45 cas de cultures négatives.

W. Mestitz et S. Rittner élèvent cette proportion à 50 %. Dans leurs cas positifs, le bacterium coli tient la tête, puis viennent le streptocoque et le staphylocoque.

Pour Mogena, C. Duran et S. Tapia, quand les germes sont

arrivés par voie entérogène, c'est le coli qui dominerait et moins souvent l'entérocoque ou le groupe typhique ; tandis que, si l'infection a été faite par voie hématique, ce serait le streptocoque, le staphylocoque ou le pneumocoque.

Discussion des résultats

Quelle que soit la méthode employée, les résultats méritent d'être discutés.

En effet, les germes recueillis ne proviennent pas obligatoirement d'une infection locale ; ils peuvent fort bien ne représenter que des décharges microbiennes par les voies biliaires. La présence de germes dans la bile ne signifie nullement que la vésicule soit malade et, même si cliniquement il y a lieu de soupçonner une atteinte vésiculaire, un prélèvement bactériologique positif ne signifie aucunement que le germe constaté soit la cause de la lésion.

Car ici intervient la notion classique, mais qui paraît parfois oubliée à l'heure actuelle, des éliminations microbiennes par les voies biliaires.

Depuis les travaux de Lemierre et Abrami, depuis la thèse d'Abrami, on connaît bien le rôle que joue l'élimination des bactéries par les voies biliaires.

A leur propos, deux opinions s'affrontent sur la bactériologie des voies biliaires.

L'une, soutenue par Gilbert et Lippmann, conclut à l'infection normale des voies biliaires.

L'autre, communément admise actuellement, estime que les voies biliaires, à l'exception de la portion terminale du cholédoque, sont aseptiques ; elle s'appuie sur les recherches nombreuses de Thiroloix et Debré, d'Abrami.

Mais cette dernière opinion admet que la vésicule peut contenir des agents pathogènes d'ordre banal ou spécifique sans qu'il y ait pour cela inflammation des voies biliaires. Il y a seulement « bactériocholie », comme il y a, dans certains cas, bactériurie.

Nous ne pouvons que rappeler ici les expériences de Förster et de Kayser, de Door, de Lemierre et Abrami, de Cal-

mette et Guérin, les thèses de Mignot, de Lippmann, de Demanche.

Récemment encore, N. Fiessinger et R. Cattan ont apporté la confirmation de ces faits. Chez six chiens, ils vident de son contenu la vésicule biliaire en leur faisant ingérer 10 cc. de sulfate de magnésie à 30 %, puis ils injectent des bactéries par voie intraveineuse ; dans les six cas, ils ont obtenu des résultats positifs en ensemençant la bile vésiculaire. Les mêmes constatations ont été faites avec différents microbes et quelle que soit la voie veineuse d'introduction (veine jugulaire, veine mésentérique).

De ces expériences classiques, il faut déduire logiquement le danger qu'il y aurait, dans une vue d'esprit trop simpliste, à considérer une vésicule comme atteinte par un processus infectieux sur la simple constatation de microbes dans la bile.

Peut-on adresser les mêmes critiques aux prélèvements effectués *au niveau même de la paroi* sur la muqueuse ou dans la profondeur?

Certainement non. Mais on ne peut cependant ne pas être frappé de la banalité des germes constatés. Aucun fait ne prouve leur pouvoir pathogène. Nous n'avons trouvé nulle part dans la littérature une observation complète, comprenant une étude de la virulence du germe constaté et un compte rendu histologique prouvant un processus infectieux.

D'autre part, les expériences que nous avons précédemment citées ont toutes abouti à une conclusion capitale : l'élimination microbienne par les voies biliaires, et par élimination il faut entendre rejet dans un but défensif sans atteinte des parois.

Des recherches pratiquées tant par les méthodes directes que par les méthodes indirectes, il paraît possible de dégager quelques conclusions :

Dans le groupe des cholécystites cliniquement non infectieuses et, bien entendu, d'allure nullement aiguë, les recherches bactériologiques n'apportent pas de résultats qui

soient nets et constants. Même en rejetant le tubage duodénal, sujet à de trop nombreuses causes de contamination, et en n'employant exclusivement que les cultures de bile et de paroi, on n'obtient que des microbes dont le rôle pathogène n'est aucunement prouvé. On peut même, à leur propos, invoquer un processus d'élimination simple.

Il existe d'autre part des cas, plus nombreux que le dit l'opinion classique, où les cultures directes de bile et l'ensemencement des parois sont négatifs. Ces cas sont, à l'heure actuelle, d'étiologie inconnue.

En un mot, il existe des cholécystites dont l'origine infectieuse est douteuse et des cholécystites dont la preuve infectieuse est impossible à établir.

Nous avons, grâce à l'obligeance de M. le docteur Toupet, à l'hospice de Bicêtre, pu recueillir 8 vésicules au cours de cholécystectomies pratiquées dans son service.

Ces vésicules ont été enveloppées dans des compresses stériles imbibées de sérum physiologique stérile et transportées au laboratoire de M. le professeur agrégé Moreau, quelques minutes plus tard.

A l'aide d'un matériel stérilisé, nous avons ouvert la paroi de ces vésicules et, chaque fois, nous avons pratiqué les recherches suivantes :

1° Ensemencement de la bile ;

2° Ensemencement de la muqueuse prélevée par grattage ;

3° Ensemencement de la couche sous-épithéliale, c'est-à-dire de la paroi du cholécyste privée de sa muqueuse ; nous avons tenu compte en cela des expériences de Rosenow d'après lesquelles la muqueuse est douée d'un pouvoir stérilisant sur les cultures ;

4° Ensemencement des couches profondes obtenues par broyage.

Nos cultures ont été faites sur les milieux suivants : gélose, gélose glucosée, gélose-ascite, bouillon, milieu de Veillon.

Voici les résultats obtenus :

	Milieux aérobies :		Milieux anaérobies :	
	Bile	Paroi	Bile	Paroi
1	0	0	0	0
2	+	0	+	0
3	0	0	0	+
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	+	+	+
7	0	0	0	0
8	+	+	+	+

Dans le cas n° 2 (cholécystite calculieuse), il s'agissait de staphylocoque non hémolytique.

Les cas 3 et 6 concernaient tous deux un petit microcoque, gram positif, impossible à identifier de façon précise.

Le cas 8 était une cholécystite lithiasique infectée avec fièvre oscillante ; les cultures montraient la présence de streptocoques.

Ainsi, la moitié des vésicules était aseptique. Ce pourcentage élevé par rapport à certaines statistiques que nous avons lues, mais dont nous ne pouvons tenir compte car les milieux de culture ne sont pas précisés, est dû sans doute à l'ensemencement sur milieu anaérobie qui est trop souvent négligé.

Il n'en indique pas moins une proportion assez impressionnante de cholécystites aseptiques, si l'on veut tenir compte que les signes présentés par les malades étaient suffisamment accentués pour que l'on ait renoncé à la thérapeutique médicale et pratiqué l'ablation chirurgicale.

La notion de l'irritation vésiculaire

Tels sont les faits. La conclusion qui se dégage de leur étude est d'une importance pratique et doctrinale considérable :

Alors que la vésicule est exposée à l'infection par des voies

multiples (voie ascendante canaliculaire, voie sanguine, voie portale, voie lymphatique), elle est rarement infectée. La constatation de microbes dans la bile permet simplement d'invoquer la notion classique des éliminations biliaires.

Restent les cas indiscutables d'infections dûment constatées de la paroi : pour les expliquer, il faut rappeler les expériences classiques de Mignot, d'Enret et Stolz, de Baron, prouvant que, pour réaliser l'infection, la présence de microbes ne suffit pas ; il est indispensable d'y ajouter des causes secondes (stagnation biliaire, présence de corps étrangers), qui peuvent être cliniquement observées et, expérimentalement, l'écrasement d'une partie de la paroi vésiculaire.

A ces notions classiques, nous proposons d'en adjoindre une autre : *l'irritation vésiculaire par les toxiques*.

Cette irritation peut être *isolée* ; nous verrons qu'expérimentalement il en est ainsi.

Mais elle peut aussi être *préparante* : sur une vésicule, dont l'épithélium est d'une extrême fragilité, la voie de pénétration microbienne est amorcée, creusée par les toxiques.

II. — INDIVIDUALISATION DE QUELQUES ASPECTS CLINIQUES DE CHOLÉCYSTITES TOXIQUES

Devant la fréquente négativité des recherches bactériologiques poursuivies pour expliquer le mécanisme causal des cholécystites, on est conduit à envisager un processus pathologique qui ne soit pas infectieux.

Or, depuis plusieurs années, nous avons recueilli quelques faits cliniques dont l'observation nous autorise à tenter d'individualiser un cadre nouveau dans le domaine des altérations de la vésicule biliaire : celui des cholécystites toxiques.

Dans ce cadre prennent place deux ordres de faits :

A. — Tout d'abord, les faits concernant des réactions douloureuses vésiculaires indubitablement dues à une intoxication aiguë ou subaiguë ; nous en rapportons plusieurs observations d'étiologie indiscutable.

B. — Puis des faits de pathogénie imprécise : ce sont ces cholécystites où ne peuvent être invoqués ni un processus lithiasique ni un processus microbien. Nous avons pu observer quelques-uns de ces cas et nous en donnons plus loin le récit succinct.

A. — Les réactions vésiculaires au cours d'intoxications connues

Nous avons eu l'occasion d'observer des réactions vésiculaires consécutives à diverses intoxications. Le rapport de

causalité n'était pas douteux ; les dates d'apparition et de disparition des signes cliniques en étaient les meilleures preuves.

Nous en rapportons succinctement les descriptions en signalant les faits comparables recueillis dans la littérature médicale, mais qui sont actuellement peu nombreux.

I. — Les réactions vésiculaires au cours de l'aurothérapie

Chez trois malades atteintes d'affections nerveuses et traitées par divers sels d'or, nous avons observé des réactions vésiculaires.

Obs. 1. — Mlle H... (Després n° 2) (Sclérose en plaques). Doses reçues :

1° en juillet 1933 : 6 injections intra-musculaires de solganal B (36,5 % d'or) de 0 gr. 1 ;

2° en octobre 1933, 3 injections intra-musculaires de myoral ;

3° en janvier 1934 : 3 injections intra-musculaires de solganal à 0 gr. 1 ;

4° en février et mars 1934 ; 7 injections intra-musculaires d'allochrysine, totalisant 1 gr. 70.

Le tubage duodénal est pratiqué le 19 mars 1934 ; la dernière injection (0 gr. 40 d'allochrysine) avait été faite la veille. Le résultat du tubage comme on le verra plus loin, fut complètement négatif.

Dans le courant des mois de février et de mars, la malade se plaint de nausées et de diarrhée ; pas de vomissements ; pas de subictère ; pas de décoloration des selles. On ne constate pas de pigments et de sels dans les urines. La palpation du creux épigastrique est indolore, de même la pression des régions hépatique et duodénale. Mais la manœuvre de Murphy est franchement positive. Il n'y a pas d'augmentation du volume du foie.

Obs. 2. — Mlle M... (Després 20). Sclérose en plaques. Doses reçues :

1° en octobre 1933, 13 injections intra-musculaires de myoral à 2 cc. ;

2° en décembre 1933 et janvier 1934, 6 injections intra-musculaires de myoral à 2 cc. ;

3° en février et mars 1934, 8 injections intra-musculaires d'allochrysine totalisant 2 gr.

Le tubage duodénal est pratiqué à deux reprises, le 27 décembre 1933 et le 21 mars 1934 ; la veille du premier tubage, on avait fait une injection de 2 cc. de myoral ; la veille du second tubage, on avait fait une injection de 0 gr. 40 d'allochrysine. Comme on le verra plus loin, il ne fut pas possible de mettre d'or en évidence dans la bile.

Au mois de janvier 1934, cette malade présenta une crise nocturne douloureuse qui fut étiquetée colique hépatique : douleur pongitive et transitoire du flanc droit apparue 4 heures après le dîner, irradiant légèrement vers l'épaule droite, ne s'accompagnant pas de vomissements. Le lendemain matin, on constata l'existence d'un point cystique qui persista pendant deux jours.

De semblables phénomènes ne furent plus jamais constatés, dans la suite du traitement.

Obs. 3. — Mlle B... (Després), Sclérose en plaques. Doses reçues :

1° en juillet 1933 : 6 injections intra-musculaires de solganal B (36,5 % d'or) de 0 gr. 1 ;

2° en décembre 1933 : 6 injections intra-musculaires de myoral à 2 cc.

Le tubage duodénal, pratiqué le 22 décembre 1933, ne permit pas de constater d'or dans la bile, ainsi qu'on le verra plus loin.

Chez cette malade, la thérapeutique aurique fut bien supportée et cependant, pendant le mois de mars 1934, la recherche systématique du point cystique en permit la constatation de façon permanente.

Résultats du tubage duodénal.

Chez nos trois malades, l'existence de réactions vésiculaires nous a intrigués ; nous nous sommes demandé si l'or éliminé par la bile (ainsi que des recherches expérimentales l'ont prouvé, comme on le verra plus loin) se trouvait dans la bile B à doses suffisantes pour être décelé.

Après tubage duodénal et épreuve de Meltzer-Lyon, nous avons pratiqué sur le liquide retiré la recherche de l'or selon la technique nitro-sulfo-perchlorique de V. Stefanescu, permettant de retrouver l'or à la dose de 0 mmgr. 01 par centimètre cube de liquide duodénal. La caractérisation effectuée avec le concours de M. G. Poirot, pharmacien-chef de l'hospice de Bicêtre, fut négative dans les trois cas.

Si l'attention des auteurs n'a pas été jusqu'à présent attirée par les réactions vésiculaires au cours du traitement aurique, quelques accidents hépatiques ont été rapportés qui témoignent de l'élimination hépatique de l'or et qui, à ce titre, sont intéressants à relater ici.

Nous rappellerons surtout l'existence d'ictères de type catarrhal. Le prurit y est particulièrement intense. Les urines contiennent des pigments et des sels biliaires. Les matières sont décolorées ; Bezançon, Braun et Azoulay ont cependant rapporté un cas où les matières étaient de coloration normale.

Des cas analogues ont été rapportés par Léon Bernard et Rist. Brette, Villardel, P. et M. Vauthey, Bonafé et Azam, Bogazon, Driver et Weller ; Begtrup-Hansen, Bruck et Gluck, Stauch ont observé des ictères graves.

Sur ce sujet, nous ne pouvons que citer les travaux classiques de Molgaard et les travaux récents de Sauneau, Demoufaucou, Dumarest, Lebœuf, Thiers et Mollard, Dufour, Vachon et Brun, Julien Marie, Roubier et Savoye, Villaret, Imbert, Justin-Besançon.

J. Fourcade, dans le service du P^r Gaussel à Montpellier, a recherché chez l'homme le taux d'élimination des sels d'or : il serait de 80 % pour les urines, de 15 % pour les selles. Cet auteur propose, pour éviter les accidents hépatiques, d'apprécier, avant le traitement, la valeur fonctionnelle du foie par l'épreuve au rose bengale telle que Noël Fiessinger en a réglé la technique.

2. Les réactions vésiculaires au cours d'intoxications accidentelles

Il est possible d'observer des symptômes cliniques traduisant l'atteinte de la vésicule au cours d'intoxications accidentelles.

La recherche systématique de ces signes nous a permis d'en recueillir quelques observations dont on trouvera ci-dessous le résumé.

a) INTOXICATION PAR LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE.

Mme D. . . , 31 ans (Fr. Côte, n° 8), entre dans le service pour des nausées et des vomissements sans rapport avec les repas. Pas d'amaigrissement. Pas d'ictère.

Constipation légère. Aucun phénomène douloureux. Ces troubles datent de six mois. A cette date la malade est entrée dans une fabrique d'extincteurs pour autos ; elle manipule régulièrement le produit qu'elle met dans les réservoirs et qui est à base de tétrachlorure de carbone.

A l'examen : le foie n'est pas gros. Point cystique net. Manœuvre de Murphy positive.

Examen par ailleurs négatif.

La malade est mise au régime lacto-végétarien. Disparition le 3^e jour

des troubles digestifs. Après un séjour à la campagne, la malade est revue ne présentant plus aucun point douloureux.

b) INTOXICATION PAR LE PLOMB.

Mme F..., 43 ans (Fr. Côme, n° 12).-

Malade d'aspect très fatigué ; amaigrie ; parlant avec peine. Habite dans la zone un autobus désaffecté. Depuis dix jours, présente des vomissements répétés et une diarrhée rebelle. Céphalée intense.

L'examen serait négatif, si l'on ne constatait un point douloureux vésiculaire et un foie un peu gros. Les gencives inférieures portent un liseré de Burton, et l'examen du sang décèle de nombreux érythrocytes ponctués.

Le P^r Fiessinger soupçonne une intoxication saturnine. L'interrogatoire du mari et des deux enfants ne donne aucun renseignement à ce sujet.

La malade, mise au régime lacté, voit tous ses troubles disparaître ; en douze jours, elle augmente de 2 kilos.

On décide de replacer la malade dans son milieu d'existence habituel. Cinq jours plus tard, la malade revient, présentant la même symptomatologie qu'à son entrée.

Le lait fait disparaître de nouveau tous ses troubles.

Une visite est faite à l'habitation de cette malheureuse femme. L'autobus réduit à son squelette de bois et de carreaux ne contient aucun accumulateur susceptible d'expliquer une intoxication par le plomb. Le contenu d'un broc d'eau pour la toilette paraît suspect. Mais la malade quitte l'hôpital avant la fin de l'enquête. Celle-ci décèle dans l'eau la présence d'un sel de plomb.

c) INTOXICATION PAR LE PLOMB.

M. R... Pierre, 40 ans. (Salle Lecène, n° 10).

Se plaint depuis cinq ans d'une douleur permanente dans l'hypochondre droit, augmentée par les repas, mais sans horaire fixe et irradiant nettement vers l'épaule et l'omoplate du côté droit.

Son médecin a pensé à une ulcération du tube digestif, mais des radiographies pratiquées en série n'ont révélé aucune anomalie anatomique ou fonctionnelle. L'institution d'un régime et d'un traitement destinés à combattre l'hyperacidité gastrique n'a, de plus, donné aucune amélioration.

A l'interrogatoire, on fait préciser au malade deux faits importants :

1° L'existence de petites crises douloureuses survenant sur le fond de douleur permanente : pendant trois ou quatre jours, le malade, dès le matin, se plaint de nausées et d'une impression de tiraillement dans le flanc droit ; cette douleur, très intense, n'est pas calmée par les aliments ou les alcalins ; elle ne s'accompagne pas de vomissements.

On n'a jamais constaté de subictère et le malade n'a présenté, à aucun moment, un accès fébrile, même léger.

2° Les douleurs continues et les crises douloureuses de courte durée disparaissent complètement lorsque le malade cesse son travail pendant plusieurs semaines mais reprennent lorsqu'il retourne à l'usine.

Or, il travaille dans une fabrique de conserves où il est employé à la fermeture des boîtes : il les soude à l'aide d'un alliage de plomb.

Une enquête à l'usine apprend que quelques manutentionnaires ont présenté des manifestations variées de saturnisme.

On pratique chez le malade la recherche de quelques stigmates : il n'existe pas, au niveau des gencives, de liseré de Burton, mais un examen de sang met en évidence des érythrocytes ponctués.

Orienté par ces deux ordres de faits, on met en évidence, à l'examen, une atteinte vésiculaire indiscutable.

On constate une douleur nette par le palper, au point cystique s'exagérant si la main remonte vers le foie, s'atténuant si la main se déplace vers la zone ombilicale. De plus, la manœuvre de Murphy est positive et l'on constate de l'obscurité respiratoire à la base droite (signe de Félix Ramond).

Par ailleurs, l'examen est négatif. Les urines contiennent des pigments biliaires.

Le tubage duodénal est pratiqué ; quelques minutes après l'introduction de sulfate de magnésie dans le tube, le malade accuse au niveau du flanc droit une douleur tellement vive que l'on est obligé de retirer le tube avant même d'avoir aspiré du liquide duodénal par la seringue.

La radiographie et la cholécystographie (celle-ci bien supportée) ne révèlent pas la présence de calculs.

Sur cet ensemble symptomatique, le diagnostic de cholécystite toxique est porté. L'absence de tout phénomène infectieux permet de rejeter une étiologie microbienne ; la négativité de la recherche d'antécédents ou de symptômes lithiasiques élimine la nature calculeuse de l'affection.

Par contre, la profession du malade, la disparition des troubles lorsqu'il cesse de manipuler le plomb, conduisent à incriminer une pathogénie saturnine.

Le malade, soumis au régime lacté et au miel soufré pendant son séjour à l'hôpital, a vu, en cinq jours, disparaître tous ces troubles. Rentré chez lui, il a repris une alimentation normale.

Depuis dix-huit mois, cette guérison se maintient ; le malade a changé de poste à l'usine : son médecin l'a placé à l'emballage. Ainsi, la suppression de la cause toxique a suffi pour faire disparaître les troubles vésiculaires.

3. Réactions vésiculaires au cours de l'intoxication barbiturique

Obs. 1. — Mlle C..., 28 ans, vendeuse (Fr. Côme, n° 3).

Entre à la Charité pour un coma léger obtenu à l'aide de gardénal (70 centigr.) dans un but de chantage.

Sort du coma en quelques heures sous l'effet d'une simple thérapeutique évacuatrice et tonocardiaque. Mais des nausées apparaissent en même temps que l'on constate une douleur élective dans la région vésiculaire. Pas d'albumine dans les urines.

Sous l'influence de la diète hydrique puis lactée avec de petites doses de théobromine, guérison en cinq jours.

Obs. 2. — Mr. Ph..., 22 ans, étudiant (Cruveilhier, isolement).

Entre à l'hôpital Laënnec dans un coma profond par le sédormid, nécessitant 9 centigr. de strychnine, coramine à doses fortes en plus de la thérapeutique habituelle. Sort du coma en 12 heures.

Présente alors, pendant deux jours, une douleur nettement localisée à la région vésiculaire.

Obs. 3 (communiquée par M. le D^r Paraf).

M. X..., 28 ans, infirmier, est amené à l'hôpital dans un état semi-comateux qui ira en s'accroissant ; il a absorbé 3 grammes de véronal, 0 gr. 60 de gardénal, le tout dissous dans un verre de sirop de chloral (5 grammes). A la quinzième heure de cet état, on injecta progressivement des doses de strychnine qui totalisèrent 23 milligrammes ; une crise tétanique fort dramatique se déclancha qui ne tira cependant pas le malade de son état.

Cette observation, qui fut publiée à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, sous le titre : « Les accidents du traitement strychnique de l'intoxication barbiturique », ne mentionne pas un fait curieux qui fut noté lors de la guérison.

On ne pensa pas à rechercher des manifestations douloureuses vésiculaires spontanées ou provoquées, mais on remarqua, lors de la disparition du coma, une abondante diarrhée bilieuse durant une demi-journée et évoquant une chasse vésiculaire.

Obs. 4. — Mme Dr..., 22 ans, sans profession.

Entre, le 20 septembre 1934, à la salle d'isolement Cruveilhier de l'Hôpital Laënnec, dans un état de coma complet. Elle est déjà venue dans le service dix jours auparavant, à la suite d'une tentative de suicide par l'absorption de 4 grammes de gardénal ; elle avait présenté alors un coma léger qui s'était dissipé rapidement sous la seule influence de quelques injections d'huile camphrée.

Grâce à l'injection intraveineuse de deux centigrammes de strychnine, la malade sort en quatre heures du coma et avoue avoir absorbé 8 grammes de gardénal.

On constate, pendant cinq jours, l'existence indiscutable d'un point cystique avec manœuvre de Murphy positive. L'examen, par ailleurs, est entièrement négatif. Comme dans l'observation 3, une diarrhée verdâtre est observée le lendemain du coma.

4. — Réaction vésiculaire au cours d'intoxication par l'héroïne

M. Mal..., 42 ans, étudiant en droit, entre au mois de septembre 1934 à la salle d'isolement Cruveilhier de l'Hôpital Laënnec. Toxicomane avéré de longue date, il présente des manifestations délirantes consécutives à l'inhalation de doses importantes de l'héroïne. L'état psychique est déplorable et consiste surtout en indifférence, perte de tout sens moral amoindrissement très net des facultés intellectuelles.

L'examen met en évidence un point cystique très douloureux avec manœuvre de Murphy positive ; le foie est de dimension normale et indolore à la palpation ; les selles sont de teinte normale ; les urines contiennent des pigments et des sels biliaires.

Par ailleurs, le malade présente de l'anorexie et des troubles dyspeptiques, mais il est difficile d'en tenir compte en raison de l'état psychique.

5. — Les réactions vésiculaires après cholécystographie

De nombreux auteurs ont rapporté des accidents à la suite de l'introduction de tétraïodo-phénol-phthaléine dans l'organisme.

Gosset et Lœwy ont observé des malaises dans 18 cas et 5 fois des vomissements, sur 96 cas où la substance iodée avait été introduite par voie intraveineuse.

Pour Chiray, si le tétraïode est administré en pilules kératinisées ou toluisées, les accidents sont de deux ordres : gastriques ou intestinaux. Dans 5 % des cas, on observe des vomissements entre la 2^e et la 6^e heure qui suit l'ingestion. Dix malades sur cent ont de petits malaises ou des nausées. Quelques-uns sont comme purgés et ont, dans la nuit, une ou plusieurs selles ; d'autres émettent le matin une selle liquide non douloureuse.

Sechehaye et Kadrnka citent des frissons, des céphalées, des maux de reins, des nausées et des vomissements, des coliques intestinales, des diarrhées.

Fraikin et Burill ont observé des ictères fébriles.

Nous ne ferons que rappeler la communication de P. Goinard, qui signale — à l'occasion d'un ictère par rétention sans obstacle organique avec hypertonie vésiculaire — avoir observé deux poussées ictériques, douloureuses et digestives, déclanchées par l'ingestion de tétraïode.

Nous rapportons la très belle observation de B. Desplas et H. Olivier publiée sous le titre d' « Un cas de nécrose œdémateuse aiguë de la vésicule biliaire » et qui concerne indéniablement une cholécystite toxique par le tétraïode.

Depuis fin mars 1933, Mme H..., 51 ans, fonctionnaire, se plaignait de douleurs sourdes, continues, siégeant surtout à l'épaule droite, sous l'omoplate et dans le dos, dans l'hémithorax droit. Elle souffrait également, mais avec moins d'intensité, dans l'hypochondre droit. En outre, elle accusait de petits troubles dyspeptiques, d'ailleurs plus anciens. Les digestions étaient lentes et pénibles, suivies de pyrosis avec régurgitations acides.

Pour ces raisons, elle vient consulter le D^r Desplas à sa consultation de l'Hôpital de la Charité. Une cholécystographie fut décidée.

Une première fois la malade, après avoir absorbé le repas cholécystokinétique habituel de crème et d'œufs, prit du tétraïode et fut radiographiée.

La radiographie étant négative (la vésicule non imprégnée), de son propre chef, la malade, 2 ou 3 jours après la première ingestion de tétraïode, reprend le repas évacuateur de crème et d'œufs et tenta d'ingérer à nouveau la dose de tétraïode ; c'est le 10 mai.

Elle vomit immédiatement le tétraïode et, quelques heures après, commence la suite des accidents qui devaient, exactement 13 jours plus tard, se terminer par la mort.

Le début des accidents remonte donc au 11 mai 1933, il se traduit par une douleur lancinante à l'omoplate droite et des vomissements bilieux et glaireux succédant à tout essai d'ingestion de liquide ; puis, la douleur s'installe dans l'hypochondre droit. D'intensité progressivement croissante, elle est atroce, surtout depuis le 14 au matin, et d'une telle acuité que la malade a plusieurs défaillances avec lipothymies, sueurs froides et refroidissement des extrémités.

L'intolérance gastrique est absolue et les efforts de vomissements, très

douloureux, se répètent plusieurs fois par heure, toutes les 10 minutes environ. La malade, très fatiguée, présente un léger subictère des conjonctives, la langue est saburrale, mais humide, le pouls est à 112, la température à 39°, les urines sont claires, il n'y a pas eu de selle depuis deux jours. L'abdomen est souple, la paroi mince permet de délimiter très facilement une vésicule dure, tendue, arrondie, de la grosseur d'un œuf, sensible surtout à ses deux angles hépatiques. Le foie est normal, la rate non perceptible et le reste de l'examen est négatif.

Après avoir pratiqué un traitement tonique, on fait 2 centigrammes de morphine, 1 milligramme d'atropine et on met de la glace en permanence sur la vésicule.

Le 14 au soir, les douleurs sont atténuées, l'état général est meilleur, température 38°5, pouls 92, l'estomac a pu supporter une certaine quantité de liquide glacé.

Une détente sérieuse est obtenue, seule la douleur persiste à l'épaule et un fort endolorissement dans l'hypochondre droit. La crise est sur sa fin.

Le 15-5-1933. La crise est terminée. Depuis 2 heures du matin, toute douleur a disparu et en particulier la douleur dorsale. La température est à 38°, le pouls est normal ; les urines sont peu abondantes mais tendent à s'augmenter ; elles sont claires ; la langue est humide ; il n'y a pas d'ictère ; l'abdomen est souple ; la vésicule est encore dure et tendue, mais elle a diminué de volume.

Le 17-5-1933. Disparition totale des douleurs, reprise des selles, crise polyurique. Une tentative d'alimentation a été bien supportée. La vésicule reste dure, tendue, douloureuse, à ses deux angles hépato-vésiculaires, insensible sur le fond et le corps, elle n'a pas diminué de volume depuis deux jours.

Le 19-5-1933. Pas de fièvre, une légère reprise des douleurs s'est montrée à la suite d'un lever intempestif. La vésicule, cette fois, a diminué de moitié mais elle reste perceptible, tendue et sensible.

A ce moment, le diagnostic de cholécystite hydropique avec calcul probable du col du cystique, diagnostic que nous avons soulevé dès le 2^e jour, nous semble se confirmer. Un traitement est institué et on conseille à la malade, qui est absolument réfractaire à l'intervention, de se faire opérer après quelques semaines de repos, de régime et de traitement.

Le 22-5-1933. Dans la journée, à la suite de fatigues, la malade ressent à nouveau quelques douleurs et ébauche une crise de coliques hépatiques.

Nous l'observons dans l'après-midi, la température est à 38°, la langue est humide, le pouls normal, bien frappé. Mais la vésicule est à nouveau dure, tendue et aussi volumineuse qu'à notre premier examen.

C'est dans la nuit du 22 au 23, à 2 heures du matin, que se déclenchent

des accidents analogues à ceux du début. Douleurs intenses et vomissements de plus en plus fréquents.

A 6 heures du matin, l'un de nous est appelé d'urgence. La douleur est d'une extrême intensité ; les vomissements sont abondants, verdâtres, porracés ; le pouls est à 104, la température à 37°. La vésicule, grosse comme un œuf, est dure, tendue comme au premier jour de la maladie. Cependant, le ventre est souple, indolent, il respire largement. Mais, faisant contraste, le teint est terreux, le facies grippé et, devant l'intensité des phénomènes généraux, on décide le départ en clinique.

A 12 heures, en arrivant à la clinique, la malade a une syncope pour laquelle nous sommes appelés d'urgence. Nous ne pouvons l'examiner qu'à 13 heures.

Les signes locaux ne sont pas modifiés ; le ventre est toujours souple, indolent et mobile dans les mouvements respiratoires ; la vésicule n'est pas modifiée de volume, ni de consistance ; la température n'est pas élevée ; mais, l'aspect général s'est subitement aggravé, le teint est plombé, la respiration a le rythme de Cheyne-Stockes, le pouls est à 130.

A 17 heures, nous revoyons la malade dont nous jugeons l'état désespéré. Le pouls est filant, à peine perceptible ; les extrémités sont froides, le front est couvert de sueurs ; localement, aucun changement.

L'opération est tentée à 18 heures, malgré la gravité de l'état général qui s'accroît en dépit de tous les traitements.

Immédiatement avant l'intervention : le ventre est absolument souple et libre ; la vésicule est très volumineuse, tendue, douloureuse, mobile ; l'état général est profondément atteint, température 38°, pouls 140, pas de vomissements, troubles vaso-moteurs périphériques.

Opération le 23-5-1933. Anesthésie régionale, bouffée d'éther.

Incision verticale. Péritoine libre, très grosse vésicule de situation normale, allongée sous le foie, sans torsion ni volvulus, du volume et de la couleur d'une aubergine très foncée, presque noire : en quelques points, sur le corps noir de la vésicule, quelques points bleutés. La paroi est très dense, épaisse et la vésicule est entourée d'une infiltration œdémateuse verdâtre qui s'observa aussi autour du cystique, dans le petit épiploon et dans les mésos duodénaux. Le pancréas est gros. Il n'y a pas de tache de cysto-stéatonécrose. La ponction de la vésicule donne issue à un liquide sirupeux, absolument noir et brillant comme de la mélasse, il n'y a pas de pus. La vésicule vidée, on incise la paroi qui est noirâtre, ferme, infarcie, comparable à la paroi de l'intestin dont les vaisseaux sont thrombosés, il ne vient pas de bile, la muqueuse est noirâtre.

Dans ces conditions, on fait une cholécystectomie très facile — section du cystique — section des vaisseaux qui ne saignent pas (ils sont thrombosés). La cholécystectomie rétrograde est extrêmement simple du fait de l'œdème verdâtre péri-vésiculaire, inter-hépto-vésiculaire.

La situation se rétablit, mais reste très grave.

Tout est tenté, mais les accidents toxiques préopératoires se continuent et la malade succombe 36 heures après l'intervention, en état de collapsus toxique, cyanosée couverte de sueurs, avec arrêt complet des urines et des accidents bulbaires, pouls très rapide et température surélevée.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

La vésicule, longue de 15 centimètres, large de 8 centimètres à son fond, est énorme, tendue, noire ; sa paroi a 1 cm. 1/2 d'épaisseur ; à la coupe, elle est homogène et noirâtre, la muqueuse est inconnaissable ; on trouve trois calculs comme des noyaux de cerise, dont un dans le bassin, non enclavé ; en quelques points, des taches bleu-vert ; pas d'œdème ; les vaisseaux, veines et artères, sont thrombosés à leur origine et non injectables.

Le liquide recueilli par ponction, environ 150 grammes, est poisseux, noirâtre et brillant. Pas d'hématine.

Recherches des pigments (Chiray) : R. négative.

Cholestérine : 3 gr. 0/00.

Précipité abondant de mucine, pas d'autre albumine après s'être débarrassé de la mucine.

Recherche de la phénolphtaléine-tétraiodée ; négative.

La radiographie d'un tube contenant la bile ne donne pas d'image spéciale. On n'a pas pu caractériser la présence de l'iode.

L'examen bactériologique n'a montré ni globules rouges, ni globules de pus, ni microbes à l'examen direct.

L'examen histologique indique une paroi vésiculaire très hypertrophiée, l'épithélium a disparu, la paroi est dissociée par un épanchement œdémateux avec leucocytes et hématies, les fibres collagènes du tissu conjonctif sont dissociées, la paroi vésiculaire est méconnaissable histologiquement.

Dans leurs conclusions, les auteurs disent textuellement « Nous ne pouvons pas ne pas souligner avec force que c'est à la suite d'absorption de deux repas cholécystokinétiques, suivis chacun d'une prise de radio-tétrane, que les accidents sont apparus ».

Cette pathogénie est indiscutable : les lésions histologiques décrites par E. Desplas et H. Olivier sont identiques en tous points à celles que nous avons constatées sur nos vésicules d'expérience. Ce point est capital car ces altérations très spéciales ne se retrouvent dans aucun autre processus, qu'il soit lithiasique ou infectieux.

Nous ne saurions oublier que de tels accidents peuvent être dus à des coïncidences ou à des réveils de cholécystite latente, voire même à des mobilisations lithiasiques. Mais

on ne peut manquer d'être frappé par la netteté des troubles rapportés et leur similitude avec les accidents que nous avons groupés lors de la description clinique de nos cas de cholécystiques toxiques.

Il nous paraît légitime de considérer que, dans quelques cas tout au moins, l'arrivée de tétraiodphénolphtaléine — dont nous avons vu expérimentalement le pouvoir lésionnel — peut irriter une muqueuse vésiculaire souvent déjà lésée par un processus calculeux, mais parfois non lithiasique.

B. — Réactions vésiculaires d'étiologie imprécise

Pendant deux ans, nous avons systématiquement recueilli les observations des malades entrés dans des services de chirurgie pour cholécystectomie.

Nous ne rapportons ici que les récits de quatre cas observés à l'hospice de Bicêtre dans le service du Dr Toupet. La vésicule, dans tous ces cas, transportée au laboratoire avec les précautions d'asepsie indispensable, ne contenait ni calculs ni microbes. Nous rappellerons que nous recherchions les germes biliaires par culture de la bile et les germes intrapariétaux par broyage, grattage et culture de la paroi vésiculaire.

Ces quatre cas concernent donc des cholécystites non lithiasiques et non infectieuses.

Obs. 1. — Mlle Bous..., Germaine, 21 ans, est une jeune femme grasse dans les antécédents de laquelle on ne retrouve ni grossesse, ni fausse-couche, ni fièvre typhoïde.

Les antécédents héréditaires ne révèlent rien de particulier.

Depuis cinq ans, Mlle B..., jusque-là bien portante, présente une anorexie élective et insurmontable pour les viandes et les graisses.

Elle ne se plaint d'aucune douleur vive, mais ressent, vingt à trente minutes après le repas de midi, une impression de pesanteur gastrique qui persiste une heure et demie à deux heures.

Cette sensation s'accompagne fréquemment de nausées et, cinq à six fois par mois environ, de vomissements ; ceux-ci sont purement alimentaires et calment la lourdeur gastrique.

Ces phénomènes, d'abord espacés tous les quinze jours environ par de petites périodes de deux à trois jours, se sont exagérés depuis trois semaines, au point de devenir quotidiens et d'apparaître vingt minutes après chaque repas du matin, de midi et du soir ; ils ne sont aucunement influencés par les périodes menstruelles qui sont normales.

Une à deux fois par mois environ, la malade éprouve de véritables douleurs ; ce sont des brûlures ou bien des crampes siégeant au creux épigastrique ou derrière le sternum.

Tous ces troubles n'ont été améliorés ni par les régimes ni par les diverses médications alcalines qui ont été fréquemment conseillés à la malade.

L'état général est atteint puisqu'en trois semaines la malade a maigri de dix kilogs.

On note quelques signes négatifs importants : pas de constipation, jamais de décoloration des matières, aucun trouble des règles. Il n'y a pas de température.

A l'examen, on constate un subictère indéniable des conjonctives.

Au palper de l'abdomen, la manœuvre de Murphy est franchement positive, mais il n'y a pas de point cystique ni de point épigastrique.

L'examen, par ailleurs, est entièrement négatif. Les urines contiennent en petite quantité des pigments et des sels biliaires ; il n'y a pas d'albuminurie.

Dosage d'urée : 0,24.

Obs. 2. — Madame Val..., 32 ans.

Est venue consulter pour des crises douloureuses de l'hypochondre droit survenant de façon très capricieuse. Elles apparaissent après certains repas et manquent après d'autres ; elles siègent au creux épigastrique et irradient dans le dos, entre les deux omoplates ; elles ne sont pas très vives et la malade peut continuer à vaquer à ses occupations, mais souvent elles s'accompagnent d'un léger état nauséux.

A plusieurs reprises, la malade a cherché à calmer ses douleurs par des tisanes chaudes ou par des pansements au kaolin qui lui avaient été prescrits par un médecin ; elle n'en a retiré aucune amélioration.

Ces petites crises douloureuses durent une demi-heure à une heure et s'atténuent progressivement.

Apparues il y a deux ans, elles tendent à augmenter de fréquence sans qu'on puisse noter ni une périodicité dans leur retour ni une accentuation dans leur intensité. Il semble bien toutefois qu'elles surviennent irrégulièrement par courtes périodes de deux à trois jours ; la douleur, très vive le premier jour, s'atténue les jours suivants.

Plusieurs traitements ont été suivis par la malade ; ils n'ont amené aucune amélioration, mais on doit noter que le régime alimentaire, qui accompagnait ces traitements, n'a jamais été observé.

La malade, mariée, sans enfants, ne présente, dans ses antécédents, aucune affection notable.

L'examen met en évidence une sensibilité diffuse de la région vésiculaire s'exagérant à l'inspiration ; il est par ailleurs entièrement négatif.

Obs. 3. — Madame Bell..., 28 ans.

Se plaint de douleurs à type de crampes siégeant dans l'hypochondre droit, apparaissant deux à trois heures après les deux principaux repas. Ces douleurs sont apparues il y a 5 ans ; d'abord peu intenses et très espacées, elles se sont accentuées au point d'apparaître deux ou trois fois par semaine et d'obliger parfois la malade à interrompre son métier de couturière.

Dans le courant des deux derniers mois, la malade a présenté, à la suite de ces douleurs, un vomissement alimentaire.

Il faut noter l'influence déclanchante très nette par les aliments gras ; c'est ainsi qu'une fois, un croissant chaud mangé à la hâte vers 16 h. a suffi pour déterminer de vives douleurs à 18 h. et un vomissement bilieux à 19 h. ; une autre fois, un déjeuner composé d'une viande rôtie accompagnée de pommes de terre frites, et d'un gâteau, fut suivi, deux heures plus tard, de vomissements alimentaires puis bilieux qui se répétèrent tout l'après-midi.

Il est difficile de faire préciser à la malade le rythme de reproduction de ces douleurs.

A l'examen, on constate un point douloureux cystique avec manœuvre de Murphy positive.

Obs. 4. — Mlle Vra..., 31 ans.

Mlle Vra... est venue à la consultation de médecine en se plaignant de maux de tête, de ballonnement du ventre et de somnolence après les repas. En même temps, elle accuse des alternatives de rougeur et de chaleur de la face, du refroidissement des extrémités.

Les nuits sont mauvaises, coupées de fréquentes insomnies ; le réveil est pénible le matin, car la malade a la tête lourde, la langue saburrale, la bouche mauvaise ; une impression de fatigue générale très désagréable existe dès ce moment et ne se dissipe que vers la fin de la matinée.

Les troubles digestifs sont peu caractéristiques : l'impression de distension gastrique ne s'accompagne pas de régurgitations gazeuses ; elle apparaît dès la fin du repas qui est, d'ailleurs, pris sans aucun appétit ; elle persiste deux à trois heures. La malade, employée de bureau, éprouve régulièrement, de 16 h. à 18 h., une impression d'anéantissement, parfois même de torpeur invincible qui la rend incapable de faire une opération mathématique un peu longue.

Inquiétée par ces troubles qui sont apparus il y a six mois, elle a consulté plusieurs médecins et a été traitée de différentes façons. On a parlé

de troubles ovariens, car la malade est mal réglée, mais un traitement opothérapique est demeuré sans effet ; il en fut de même d'un traitement à base d'extrait surrénal

La vésicule biliaire est facilement palpée ; elle est mobile mais sensible à la pression.

Essai d'individualisation clinique

D'après l'étude des quelques cas observés, il ne nous paraît pas impossible de décrire une symptomatologie assez caractéristique des cholécystites toxiques.

Celle-ci peut se résumer en une triade symptomatique :

- 1° des troubles hépatiques ;
- 2° des troubles vésiculaires ;
- 3° des troubles généraux.

1° LES TROUBLES HÉPATIQUES.

Une première variété de troubles nous paraît relever d'une atteinte hépatique. Ils traduisent vraisemblablement une insuffisance fonctionnelle plus ou moins marquée et vraisemblablement imputable à une hépatite précédant ou accompagnant la cholécystite.

Parmi ces troubles, nous noterons certains signes fonctionnels : dégoût pour la viande et les graisses, lenteur des digestions, constipation alternant avec des débâcles diarrhéiques. L'état nauséux, plus marqué le matin, au réveil, lorsque le malade quitte son lit, nous a paru un signe fréquent.

Le dégoût pour les viandes et les graisses est un signe important. Nous avons pu le noter chez la plupart de nos malades et le considérer comme un trouble hépatique et non comme un trouble vésiculaire, en nous basant sur le fait que la viande et les graisses ne déterminaient pas de douleurs.

Jamais, en effet, nos malades n'ont éprouvé de coliques hépatiques franches ou dissimulées sous la forme de douleurs à l'épaule droite ou de douleurs dorsales.

De plus, nous notons que ce dégoût s'étend à tous les aliments gras : fritures, poissons gras et également aux ali-

ments riches en cholestérol, chocolat, œufs. Nous avons toujours observé un fait assez curieux : la tolérance parfaite pour le lait et même pour la crème du lait.

La lenteur des digestions est un signe plus délicat à préciser et surtout plus diffus. Nous englobons sous ce terme les expressions qu'emploient les malades pour indiquer le retard de leur évacuation gastrique. Ils ont l'estomac « lourd » 3 heures encore après les repas ; ils ont des éructations 2 à 3 heures après le repas et ces éructations ne sont pas acides. Parfois même, il s'agit de véritables régurgitations alimentaires.

Enfin, les malades se plaignent de constipation. Il s'agit de constipation chronique que viennent couper des débâcles diarrhéiques ; à l'origine de celles-ci, il est possible de retrouver parfois l'emploi de laxatifs irritants ; mais bien souvent il s'agit de diarrhée post-prandiale bilieuse (Carnot, Faroy).

On ne saurait considérer cette constipation comme un signe pathognomonique ou comme un signe constant ; on l'observe en effet dans de nombreux états pathologiques. D'autre part, il peut manquer. Mais sa constatation vient à l'appui du diagnostic, surtout si on prend soin de préciser qu'il n'y a pas de décoloration des matières. Dans aucune de nos observations, en effet, nous n'avons constaté d'acholie des selles. Ce signe montre l'intégrité de la voie biliaire principale ; il est, lui aussi, d'un bon appoint diagnostique.

A côté de ces signes importants : anorexie élective pour les matières grasses, lenteur des digestions, constipation, on peut constater d'autres signes qui ne sont pas à proprement parler hépatiques et qui n'ont qu'une valeur accessoire : ce sont des sensations de faim précoce, préprandiale ; des brûlures ou des tiraillements au creux épigastrique ; des manifestations de météorisme. Ces signes doivent être notés, mais ils n'ont pas en eux-mêmes une grosse valeur et, dans leur pathogénie, interviennent sans doute des processus d'hyperchlorhydrie réactionnelle, d'irritation à distance, d'aérophagie et d'aérocolie.

Dans l'un de nos cas, on observait des troubles vaso-mo-

teurs périphériques, de la narcolepsie, une fatigue extrêmement accentuée, aussi bien physique qu'intellectuelle. Avec de nombreux auteurs, nous rattacherions volontiers ces troubles à une modalité spéciale d'insuffisance hépatique : il s'agit sans doute de troubles colloïdoclasiques correspondant à un dérèglement neuro-végétatif et déclanchés par la digestion.

2° LES TROUBLES VÉSICULAIRES.

Les troubles vésiculaires sont beaucoup plus difficiles à mettre en évidence que les troubles hépatiques. L'interrogatoire doit être minutieux et prolongé ; les renseignements qu'il apporte sont de premier ordre.

Comme nous l'avons dit, l'ingestion de graisses ne détermine jamais de coliques hépatiques dans la cholécystite toxique.

Dans aucun de nos cas, nous n'avons observé de colique hépatique franche avec son cortège symptomatique si évocateur : début brutal, douleur atroce de l'hypochondre droit s'exagérant en des paroxysmes intenses et s'accompagnant d'irradiations ascendantes vers l'épaule droite, intolérance gastrique absolue avec vomissements d'abord alimentaires puis bilieux. Jamais nos malades n'ont reçu d'injections de chlorhydrate de morphine pour calmer leurs douleurs.

Il nous a paru que la cholécystite toxique se caractérisait fréquemment par des douleurs légères, crampoïdes, de l'hypochondre droit, survenant en des crises courtes et irrégulièrement espacées, sans retentissement sur l'état général.

3° LES TROUBLES GÉNÉRAUX.

Comme l'étude physiologique peut le faire prévoir, l'atteinte de l'état général, plus ou moins marquée, plus ou moins rapide, dépend de la nature du toxique, de son pouvoir hépato-toxique et cholécysto-toxique, de la durée d'imprégnation de l'organisme.

On ne peut qu'évoquer ici les considérations qui entourent le tableau des intoxications alimentaires.

Aussi bien certaines cholécystites ne peuvent-elles pas être attribuées à des toxiques venant de l'alimentation.

Nous ne retiendrons donc dans cet essai, sans doute un peu hardi, d'une individualisation clinique des cholécystites toxiques, que certains signes négatifs dont les plus importants sont dus à l'absence d'infection.

On ne constate pas ici de fièvre, pas de polynucléose et, s'il existe des troubles du rythme cardiaque, on doit les imputer aux toxiques.

Très souvent, l'anorexie, par sa persistance, entraîne une restriction alimentaire qui peut être à l'origine d'un amaigrissement impressionnant. Cette anorexie est en rapport, soit avec l'état nauséux qui détermine une véritable répugnance à l'alimentation, soit avec la crainte qu'a le malade de souffrir.

Tels sont les aspects cliniques des cholécystites toxiques. Il nous faut maintenant en étudier la pathogénie.

Essai d'interprétation pathogénique des cholécystites aseptiques non lithiasiques

Il nous semble possible d'attribuer à un mécanisme toxique les cas de cholécystites à la base desquelles on ne trouve, par l'interrogatoire, par l'examen clinique ou par les épreuves de laboratoires, aucune étiologie infectieuse ou lithiasique. Trois ordres d'arguments nous paraissent pouvoir être appliqués à cette interprétation ; arguments cliniques, arguments expérimentaux, arguments physio-pathologiques.

1° ARGUMENTS CLINIQUES.

L'argument capital et le plus commode à utiliser pour invoquer l'étiologie toxique d'une cholécystite est évidemment la notion des antécédents.

Il faudra toujours, par l'interrogatoire, rechercher une étiologie toxique quelconque ; sur les quatre cas précédemment étudiés, on retrouvait dans les cas 1 et 2 une intoxication alimentaire (?) ; le cas 4 était plus explicite : la malade

avait, en effet, six mois auparavant, travaillé dans une usine d'automobiles où elle nettoyait des moules employés au coulage de culasses de moteur ; elle frottait avec une brosse de métal ces moules où restaient fréquemment accrochées des particules d'acier au plomb.

On trouvera plus loin l'étude histologique de sa vésicule biliaire intéressante à plus d'un titre.

La notion d'une atteinte toxique antérieure mérite, dans tous les cas, d'être prise en considération.

2° ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX.

Nous avons pu, comme on le verra dans la troisième partie de notre mémoire, réaliser chez l'animal des cholécystites toxiques, prouvées par les résultats des examens histologiques montrant des lésions indiscutables, alors que l'examen bactériologique, systématiquement pratiqué par cultures de la bile et de la paroi, demeurerait négatif.

La possibilité de réaliser expérimentalement des cholécystites n'aurait pas grande valeur si la similitude n'était pas parfaite des lésions humaines et des lésions expérimentales.

3° ARGUMENTS PHYSIO-PATHOLOGIQUES.

Reste à préciser la cause même des cholécystites toxiques ; à notre avis, elle est multiple. Schématiquement cependant, on peut, à titre d'hypothèses de recherche, distinguer deux grands groupes de toxines : les toxines exogènes et les toxines endogènes.

1° Les *toxines exogènes* sont les plus faciles à mettre en évidence.

Il est probable que nombre d'intoxications alimentaires déterminent des réactions vésiculaires par l'intermédiaire de polypeptides ou de peptones plus ou moins virulentes, autrefois appelées « ptomaïnes ». Mais il est encore possible d'invoquer l'introduction dans l'organisme, par l'alimentation, de substances nocives pour l'épithélium vésiculaire dont nous avons vu l'extrême fragilité.

Les conserves peuvent jouer un rôle par les substances

chimiques telles que le plomb ou l'étain qu'elles peuvent renfermer. Le pain peut être dangereux par l'addition à la farine de produits destinés à en assurer rapidement la cuisson ou à remplacer la levure végétale trop lente.

Enfin, le thé, le café, le tabac, peuvent intervenir non seulement par un mécanisme fonctionnel, mais aussi par une action directe sur le revêtement épithélial vésiculaire.

Nous devons citer enfin l'alcool dont le pouvoir toxique indiscuté pour le parenchyme hépatique peut s'exercer encore sur les voies biliaires.

Ainsi s'expliqueraient les réactions vésiculaires douloureuses si fréquemment constatées au cours de l'évolution des cirrhoses.

D'autre part, on peut envisager un mécanisme toxique indirect microbien.

W. Willcox, dans son cycle de conférences sur les ictères toxiques, range parmi les poisons bactériens responsables d'ictères toxiques ceux qui sont dus aux infections suivantes : fièvre typhoïde, para A et B, intoxications alimentaires, influenza, pneumonie, infections streptococciques et même l'ictère catarrhal épidémique.

2° Les toxines peuvent encore être, non plus exogènes, mais *endogènes*.

Les auto intoxications sont plus difficiles à étudier dans leur action sur les voies biliaires. Les faits expérimentaux sont en effet peu nombreux et difficiles à interpréter car il est malaisé de se représenter leur mécanisme ; le foie ne contribue-t-il pas à élaborer lui-même des toxines ?

Cependant, les études cliniques et anatomo-pathologiques du foie goutteux, du foie diabétique, du foie brightique sont classiques.

Boix, en 1895, a mis en évidence les lésions hépatiques par intoxication d'origine gastro-intestinale ; il a montré que l'ingestion quotidienne par voie stomacale d'acide acétique détermine chez le lapin une sclérose des espaces-portes avec formation de néocanalicules biliaires et dégénérescence granuleuse des cellules.

L'acide butyrique, l'acide lactique, l'acide valérianique ont la même action.

De ses recherches expérimentales et des faits cliniques observés par Hanot, il conclut que les troubles des fonctions gastro-intestinales, en provoquant la production d'un certain nombre de poisons qui sont absorbés peu à peu, sont capables de déterminer des lésions du foie : celles-ci caractérisent la cirrhose dyspeptique.

Plus récemment, on a insisté sur le rôle des *toxines d'origine intestinale*. Celles-ci lèsent la vésicule biliaire vraisemblablement selon le processus qui est invoqué par Heitz-Boyer à la base du syndrome entéro hépatique.

Pour cet auteur, de nombreuses toxines sont dues à une « hyperméabilité » de la paroi intestinale, que cette hyperméabilité soit accidentelle et transitoire, ou qu'elle soit acquise et parfois même constitutionnelle, qu'elle s'associe ou non à une perturbation du contenu intestinal devenu lui aussi hypertoxique. A la base du syndrome existerait « une perte de l'immunité naturelle qui conditionne normalement la perméabilité intestinale et préserve ainsi l'organisme d'une résorption anormale de son contenu toujours toxique ».

La muqueuse d'un intestin malade a perdu son pouvoir de barrière et laisse passer les déchets de putréfaction et de fermentations, les toxines microbiennes qui sont normalement arrêtés.

Il ne paraît pas douteux que le syndrome entéro-hépatique, par sa ténacité si déconcertante, ses récives fréquentes, ses retours offensifs, ne soit capable de réaliser à la longue des altérations toxiques de la vésicule biliaire.

Cette théorie séduisante est précisée par de nombreux auteurs.

C'est ainsi que dès 1923, en même temps que Desgeorges et Aine, M. Brulé et Garban ont insisté sur la fréquence avec laquelle les troubles intestinaux retentissent sur le foie et la vésicule biliaire.

M. Brulé et Garban décrivent un syndrome entéro-hépatique sans pouvoir préciser si les troubles hépato-biliaires

d'origine intestinale sont dus au colibacille où à d'autres germes et si l'intoxication n'y joue pas son rôle. Dans ce syndrome entéro-hépatique se groupent diverses manifestations morbides et les auteurs citent : la congestion hépatique avec ou sans rétention biliaire légère, les cholécystites chroniques.

Ces cholécystites chroniques sont surtout fréquentes chez la femme ; elles ne semblent pas aboutir à la lithiase biliaire ; elles restent des cholécystites simples rarement justiciables de l'intervention chirurgicale. Le diagnostic en peut être difficile car les malades attirent rarement l'attention sur la région vésiculaire. Elles viennent consulter pour de l'amaigrissement, des troubles dyspeptiques, des nausées, des céphalées.

C'est l'examen systématique qui révèle la douleur vésiculaire et la colopathie ; si l'on prend soin de traiter l'intestin autant, sinon plus, que la vésicule biliaire, on obtient lentement la guérison et la cholécystite disparaît en même temps que la colopathie s'améliore.

Cette conception nous paraît d'un grand intérêt aussi bien au point de vue pathogénique qu'au point de vue thérapeutique. Nos observations cliniques et expérimentales s'accordent entièrement avec l'opinion de M. Brulé et Garban sur le fait que les cholécystites toxiques n'aboutissent pas à la lithiase.

Au nombre des toxines endogènes, il faut encore ranger les réactions vésiculaires de la goutte.

Mais peut-être peut-on considérer comme toxiques les cholécystites si fréquentes au cours du diabète. M. Chiray, I. Pavel et J. Le Sage ont rapporté sur ce sujet des statistiques dont le pourcentage, très variable selon les auteurs, n'en demeure pas moins impressionnant.

Enfin, il nous faut signaler que la grossesse, antécédent si souvent noté chez les femmes atteintes de cholécystite, peut agir par un mécanisme autotoxique.

Ces hypothèses ne présentent d'intérêt que si on les rapproche des réactions vésiculaires observées au cours d'in-

toxications d'origines connues. On peut alors envisager divers types de cholécystites toxiques nettement caractérisées en clinique puisqu'elles peuvent nécessiter la cholécystectomie et d'étiologie plus ou moins nette. Le dégradé de ces faits nécessite une analyse minutieuse des symptômes et des antécédents pathologiques. Leur existence impose, pour le biologiste, des constatations expérimentales. Elles feront l'objet de la troisième partie de ce mémoire.

III. — CHOLÉCYSTITES TOXIQUES ET LITHIASÉ INTERPRÉTATION DU PROBLÈME DE LA LITHIASÉ D'APRÈS LES DONNÉES ACTUELLES

Il nous a semblé que la constatation de lésions vésiculaires toxiques aiguës peut mettre sur la voie du processus pathogénique de cholécystites chroniques aseptiques. Il ne nous paraît même pas improbable que leur étude puisse jeter quelques lueurs sur le mécanisme originel de la lithiasé biliaire. Depuis plusieurs années, la théorie infectieuse perd du terrain. A l'appui de la théorie humorale et des processus locaux viennent se grouper les observations des chirurgiens français et étrangers constatant l'extrême fréquence des lésions vésiculaires aseptiques et les amenant à considérer l'infection non pas comme la cause, mais comme une complication de la lithiasé, complication d'ailleurs peu fréquente.

Nous avons cherché, au cours de notre étude sur les cholécystites toxiques, à préciser les facteurs qui créent les différents types de lithiasé.

Réalisant des cholécystites toxiques, nous avons été amenés à étudier la possibilité de leur transformation en cholécystites lithiasiques. La vésicule ne joue-t-elle pas le rôle dominant, pour de nombreux auteurs, dans la pathogénie des calculs ? N'est-elle pas à la fois le foyer de concentration, le lieu de stagnation et le siège d'infection ?

Les observations cliniques d'Aufrecht viennent à l'appui de cette conception ; cet auteur a constaté en effet, à l'autopsie de malades ayant succombé à une intoxication aiguë

avec diarrhée et vomissements, de petites concrétions pigmentaires au niveau des voies biliaires.

Dans le mécanisme intime de la formation des calculs, il est possible de ramener à deux le nombre des facteurs étiologiques.

Ce sont : la stase, l'irritation vésiculaire.

1° La stase vésiculaire

Depuis longtemps, on fait jouer un grand rôle à la stase vésiculaire dans la production des calculs. Aschoff et Bacmeister considèrent que cette stase, qui peut être due à des causes très variées : atrophie sénile, habillement défectueux, rein mobile, gastroplose, tuméfaction utérine, etc..., — est le fait essentiel : le premier calcul, qu'ils appellent « calcul d'obstruction » est formé par la précipitation du cholestérol dans une vésicule de stase.

Ces phénomènes de stagnation sont indispensables dans la précipitation du cholestérol selon la théorie de Grigaut. Pour cet auteur, le cholestérol sanguin s'élimine en partie par le foie sous la forme d'acide cholalique. Une insuffisance hépatique légère est capable de déterminer une rétention cholestérolique dans le sérum avec hypogénèse des sels biliaires qui sont les principaux agents de solubilisation du cholestérol dans la bile. Comme il se produit en même temps une hypercholestérolie biliaire, l'excès de cholestérol insuffisamment maintenu en dissolution dans la cavité vésiculaire se précipite sous forme de calculs.

Sur le rôle de la stase cependant, l'opinion des auteurs est loin d'être unanime.

Les uns la considèrent comme le facteur essentiel de la production de calculs.

Les autres lui dénie toute importance.

Nous étudierons tout d'abord la première théorie.

1° Les partisans du rôle important joué par la stase vésiculaire

Les auteurs qui invoquent avant tout la stase s'appuient sur deux ordres de faits : cliniques et expérimentaux,

A. — LES FAITS CLINIQUES.

Parmi les récents travaux publiés sur la pathogénie de la lithiase biliaire, les théories de Von Bergmann, de K. Westphal et de ses collaborateurs font jouer un grand rôle à la dyskinésie de la vésicule biliaire.

Ces auteurs considèrent la stase vésiculaire comme l'élément essentiel de la formation des calculs, indépendamment d'autres processus inflammatoires et infectieux.

Il est possible de retrouver dans la littérature française des faits cliniques venant à l'appui de cette opinion.

F. Ramond, J. Dimitresco Popovici et H. Dany considèrent l'atonie duodénale, les défauts de remplissage et de vidage de la vésicule biliaire et les troubles d'absorption comme les facteurs essentiels de la lithiase vésiculaire.

A. Bergeret et J. Dumont notent que, dans l'immense majorité des cas de lithiase pigmentaire, lorsque l'affection récente ne s'est point compliquée de phénomènes inflammatoires marqués au niveau du cholécyste, les calculs baignent dans un liquide hypercoloré, de viscosité considérable par suite de l'hypersécrétion muqueuse. La lithiase pigmentaire est ainsi fonction de l'hyperbiligénie. Ces auteurs publient des photographies de liquide vésiculaire recueilli au cours d'obstructions cholédociennes : on y voit les granulations qui caractérisent pour eux le stade de préliithiase biliaire.

L'examen au microscope du mucus revêtant l'épithélium vésiculaire montre des concrétions particulièrement curieuses.

S'agit-il de préliithiase pigmentaire ? Ce sont des granulations ocracées de bilirubinate de chaux agminées dans un mucus épais ; la bile est d'ailleurs presque toujours hypercolorée et hypervisqueuse.

S'agit-il de préliithiase cholestérolique ? On trouve dans les vésicules exclues à contenu muqueux peu ou pas coloré des cristaux quadrangulaires de cholestérol plus ou moins volumineux.

Dans les cas de préliithiase mixte les plus fréquents, on

voit mélangés en proportions variables les granulations de bilirubinate de chaux amorphe et coloré et les cristaux transparents de cholestérol. La structure microscopique du calcul constitué est ainsi fidèlement reproduite.

Ces faits d'observation rigoureuse sont à rapprocher des constatations de Phemister, Rewbridge et Rudisill qui notent, dans quelques cas d'obstruction du canal cystique, l'existence de calculs biliaires de carbonate de chaux et la calcification plus ou moins avancée et plus ou moins complète du cholécyste.

Dans leurs observations, Allan, Rewbridge et Rudisill, O. Weill ont signalé l'imperméabilité du cystique dans la lithiase calcique vésiculaire.

Tout se passe comme si, dans ces vésicules calculeuses exclues, il se produisait une précipitation du calcium sur les calculs et aussi, d'après Chiray et Pavel, sur les parois de la vésicule biliaire qui peuvent, dans certains cas, se calcifier.

Cette notion de dépôts calcaires est d'une importance pratique considérable car elle doit jouer seulement par périodes, l'hypercalcémie variant avec l'hypercalcémie. Sous des influences encore mal déterminées, la précipitation du calcium sanguin alterne avec la précipitation du calcium biliaire, d'où la production des anneaux concentriques si fréquemment observés sur la coupe des calculs trouvés dans les vésicules lithiasiques et d'où dépend la visibilité radiologique (Chauffard).

A cette constatation banale vient se joindre l'étude des variations respectives du calcium biliaire et du calcium sanguin faite récemment par M. Chiray, A. Marcotte, R. Le Canuet et P. Firmin. Ces auteurs ont pu, au cours de recherches récentes, provoquer chez l'homme une augmentation progressive et régulière du taux du calcium sanguin à l'aide d'injections intraveineuses quotidiennes de gluconate de calcium, d'une part et, dans une deuxième série d'expériences, à l'aide d'injections sous cutanées d'extract parathyroïdien. Ils ont, au cours de ces expériences, étudié les variations du

calcium de la bile recueillie par tubage duodénal : ils ont observé en quelques semaines une hypercalcibilie portant sur le calcium des biles A, B et C et persistant plusieurs semaines après la cessation des causes provocatrices d'hypercalcémie.

B. — LES FAITS EXPÉRIMENTAUX.

Des causes locales siégeant au niveau des voies biliaires et entraînant de la stase vésiculaire, peuvent modifier la composition de la bile.

C'est ainsi que Drury pense que la stase vésiculaire s'accompagne d'une augmentation du calcium de la bile car, pour lui, les parois des voies biliaires sécrèteraient un peu de calcium. Cette opinion est loin d'être unanime. En effet, pour Mirvish, Sacks et Schur comme pour Andrews et Hrdina, la paroi vésiculaire peut résorber graduellement le calcium.

A ce propos, Le Canuet rapporte dans sa thèse des expériences fort curieuses d'auteurs allemands et anglais.

Lichtwitz a démontré que la teneur en calcium de la bile ne saurait augmenter grâce à la production de mucus, cette sécrétion contenant très peu de calcium, mais Wilkie, étudiant chez le lapin les cholécystites expérimentales, réalise l'obstruction du cystique et obtient la formation de calculs vésiculaires riches en calcium.

C'est par un procédé analogue que Phemister et Hastings, ob'iennent chez le chien des calculs biliaires de carbonate de chaux. En réalité, d'après R. Bauer et Chinassi Hakki, le premier phénomène observé après la simple ligature du canal cystique est la transformation des cellules de l'épithélium vésiculaire en cellules à mucus.

Le grand défenseur de la théorie de la stase biliaire est L. R. Whitaker. Pour cet auteur, du fait que la vésicule biliaire s'évacue après les repas et se remplit de nouveau rapidement, les calculs ne peuvent se produire sans un trouble d'évacuation.

Provoquant la stase vésiculaire de façon indirecte en sectionnant le sphincter d'Oddi, il a obtenu chez le chat un con-

ténu biliaire épais, sorte de moule de la cavité vésiculaire. Des moules biliaires ont été obtenus, en outre, dans des vésicules qui avaient été remplies de lipiodol.

Copher et Illingworth ont critiqué ces expériences. Ils n'ont jamais obtenu de calculs après section du sphincter, mais seulement après avoir placé de l'huile iodée dans la vésicule biliaire. Ils n'ont pas constaté la présence de cholestérine dans les masses demi-solides de la vésicule et ils concluent que ces calculs sont dus à la présence de l'huile et non à la stase provoquée par la section sphinctérienne.

A ceci Whitaker répond que l'absence de sphincter empêche le remplissage de la vésicule mais non l'évacuation ; qu'ainsi il n'y a pas de stase et qu'une expérience négative n'a pas de poids. D'autre part, la présence d'huile dans la vésicule peut modifier la muqueuse et déterminer l'épaississement de la bile.

Au sujet de l'absence de cholestérine dans les calculs, Whitaker a repris ses expériences.

Chez 14 chats, la cholestérine mélangée à de la bile a été placée dans la vésicule biliaire et la stase biliaire a été produite par le jeûne. Six jours plus tard, des masses brun noir de 5 à 7 millimètres de diamètre, l'une ferme, l'autre de consistance pâteuse ont été constatées dans les vésicules de 2 chats. Malheureusement, des examens chimiques ont montré, comme l'avait prévu Whipple, que ces « calculs » étaient formés principalement de sang (provenant de caillots sanguins résultant de l'opération). En outre, le jeûne peut produire une déshydratation qui entraîne une concentration des liquides de l'organisme.

Pour éviter ces causes d'erreur, Whitaker a entrepris une nouvelle série d'expériences, cherchant à déterminer la stase biliaire sans intervention. Neuf chats ont été conservés pendant plusieurs jours dans un sommeil paisible, sous l'influence du barbital, sans manger ni boire. Chez cinq d'entre eux, au bout de 5 à 15 jours, des particules longues de 1 à 2 millimètres, mais jamais des masses brunes, ont été trouvées dans la bile concentrée de la vésicule biliaire.

Whitaker va plus loin encore ; c'est ainsi qu'il attribue à la stase biliaire par paralysie de la couche musculaire de la vésicule les calculs obtenus par Wilkie à la suite d'injection intraveineuse de streptocoques.

Pour Whitaker, la stase biliaire est donc le facteur essentiel de la production des calculs ; elle est indispensable pour que les calculs aient le temps de se former aux dépens des particules biliaires.

2° Les adversaires de la théorie précédente

Pour de nombreux auteurs, la stase et la simple irritation mécanique ne suffisent pas à produire des formations calculeuses.

Diverses constatations cliniques et expérimentales le prouvent.

a) CLINIQUEMENT on sait, après les travaux de Courvoisier, que, dans les cas d'obstruction complète du cholédoque par cancer du pancréas ou des voies biliaires, il n'y a généralement ni calcul ni cholécystite.

R. Elman et E. A. Graham, d'autre part, font remarquer que les cas de « vésicules fraises » se rencontrent de préférence chez des hypersthéniques qui manifestent à la cholécystographie une évacuation vésiculaire rapide sans aucune tendance à la stase.

b) EXPÉRIMENTALEMENT, Mignot a montré qu'en liant le canal cystique chez le cobaye, on produit, lorsque la vésicule est saine, une atrophie complète de toutes les parties séparées du courant biliaire, même si le réservoir biliaire contient des corps étrangers plus ou moins irritants.

Le même auteur a constaté que la présence de corps étrangers aseptiques dans la vésicule, le canal cystique restant perméable, ne cause ni cholécystite, ni trouble apparent dans le fonctionnement des voies biliaires.

C'est ainsi qu'un fil de soie aseptique peut rester six mois dans la vésicule d'un cobaye sans amener la production de concrétions calculeuses, qu'un tampon d'ouate stérilisé de la

gros seur d'un pois peut être laissé pendant huit mois sans qu'on trouve sur ses fibres, simplement teintées en jaune, la moindre cristallisation biliaire.

De même un ressort de laiton aseptique ne détermine, après sept mois, aucune inflammation de la paroi vésiculaire.

Nous avons cherché, au cours de nos expériences, à produire cette stase vésiculaire.

Il aurait été, en effet, beaucoup plus commode, après l'introduction de substance toxique dans la vésicule biliaire, d'en empêcher l'évacuation afin de permettre une action plus prolongée. Nous ne saurions oublier en effet l'importante fonction de la contraction vésiculaire aboutissant, lors de chaque période digestive, à l'expulsion de 60 % du contenu du cholécyste, pour Higgins et Mann. Nous ne saurions négliger, d'autre part, les travaux de Graham, Cole, Cooper et Moore qui ont montré qu'à ce renouvellement de la bile vésiculaire concouraient encore la simple élasticité des parois et l'arrivée de bile fraîche d'origine hépatique.

Malheureusement, chez le lapin qui fut toujours notre animal d'expérience, le canal cystique est très petit. On peut le lier facilement si l'on pratique en même temps une cholécystectomie ; mais, toutes les fois où nous avons voulu pratiquer isolément la ligature du cystique, nos animaux sont morts d'hémorragie ou d'infection péritonéale.

Nous ne pouvons cependant ne pas rapprocher nos expériences de celles des auteurs que nous avons rapportées et qui, sans l'intervention d'un processus infectieux quelconque, concernent des faits indubitables de pré lithiasie.

Les lésions déterminées par les toxiques au niveau des voies biliaires n'ont donc pas qu'un intérêt purement cantonné à des faits cliniquement encore rares. Elles touchent de bien près au problème de la lithiasie biliaire et des rapports qui unissent les cholécystites chroniques non calculeuses et les cholécystites lithiasiques, d'autant que, si de nombreux auteurs ont réalisé des phénomènes d'irritation vésiculaire par des agents microbiens, aucun n'a employé systématiquement dans le même but les agents toxiques.

Cette étude comparative fait l'objet du paragraphe suivant.

2° L'irritation vésiculaire

Le deuxième facteur de production calculieuse au niveau du cholécyste est : l'irritation pariétale. Il nous paraît d'importance capitale et trop couramment négligé. Si, en effet, de nombreux auteurs ont étudié les altérations de la paroi vésiculaire au cours des cholécystites chroniques, l'immense majorité les a considérées comme des lésions secondaires.

Or, nous avons pu déterminer, par l'emploi exclusif de toxiques, des lésions vésiculaires expérimentales au niveau desquelles l'étude bactériologique fut faite à plusieurs reprises par broyage et culture de la paroi et demeura constamment négative.

Les processus d'irritation de la muqueuse nous ont donc paru intéressants à passer en revue ici. Classiquement réduits à un seul : processus d'irritation microbienne, ils peuvent en réalité être au nombre de deux, puisqu'il faut y ajouter l'étiologie toxique.

Nous étudierons donc successivement les processus d'irritation microbienne et les processus d'irritation non microbienne.

1° Le processus d'irritation microbienne.

Il est connu depuis longtemps et la théorie de Naunyn est aujourd'hui classique qui attribue la formation des calculs biliaires à une inflammation de la muqueuse vésiculaire de nature infectieuse.

D'après cet auteur, les lésions de la paroi expliqueraient tout le mécanisme de la lithiase vésiculaire.

Le cholestérol, qui constitue la charpente du calcul, ne proviendrait pas de la précipitation de la bile : il serait formé par la désintégration des cellules de la muqueuse gonflée et desquamée. De même, le calcium aurait une ori-

gine muqueuse. Tandis que, sur les coupes de vésicules normales, les noyaux des cellules épithéliales apparaissent au microscope avec un protoplasme clair, sur les coupes de cholécystites on trouve le protoplasme périnucléaire rempli de gouttelettes graisseuses et de concrétions de myéline. Ces agglomérats de myéline proviendraient des cellules desquamées : ils restent en suspension dans la bile vésiculaire et forment des micro-calculs cholestéroliques très réfringents et semblables à du verre. A côté de ces micro-calculs, on peut rencontrer des calculs dans lesquels le cholestérol apparaît avec un commencement de cristallisation. Parfois, le calcul au début est représenté par une masse granuleuse, brunâtre, formée d'un mélange de cholestérol, d'alcalis et de sels biliaires, de corpuscules protidiques et de mucus. Autour de ce noyau se dépose par la suite un revêtement de bilirubinate de chaux, tandis que le centre amorphe peut être remplacé ultérieurement par des cristaux de cholestérol ou de pigment calcique soluble. Par la suite, le développement du calcul peut se faire selon deux processus différents : dépôt de nouvelles couches ou infiltration continue par le cholestérol qui cristallise ultérieurement.

Telle est la théorie de Naunyn. Nous ne ferons que rappeler les belles recherches expérimentales de Gilbert avec Dominici et L. Fournier, d'Hartmann et de Mignot et les critiques qui leur ont été faites.

Aucun des arguments apportés par les partisans de la théorie infectieuse de la lithiasé ne peut être soutenu aujourd'hui.

Tout d'abord, la reproduction expérimentale de calculs biliaires ne peut être réalisée, comme l'a montré Mignot, par la seule infection vésiculaire : il faut utiliser des cultures microbiennes atténuées et surtout empêcher l'expulsion prématurée des premières concrétions.

C'est là un fait capital : la présence de microbes ne suffit pas. Tous les expérimentateurs ont dû employer des artifices plus ou moins éloignés des faits d'observation clinique. C'est ainsi que Miyake réussit à obtenir de petites concrétions

tions analogues à des calculs biliaires à l'aide d'injections microbiennes dans la vésicule après ligature du cystique.

Klinkert, chez le lapin, pince le fond de la vésicule ou le traverse par un fil, puis il pratique une injection intraveineuse d'un microbe faiblement virulent : il obtient des calculs composés de matières organiques avec peu ou pas de cholestérol.

Flandin, chez le chien auquel il injecte 1 cc. d'une culture de bacilles d'Eberth atténués par le chauffage à 65° pendant deux heures, pince la vésicule et obtient en 4 mois et demi des calculs uniquement pigmentaires et dépourvus de cholestérol.

C. A. Hospers, expérimentant sur le lapin, pratique l'injection intra-péritonéale d'une solution aqueuse de cholestérol et en même temps, l'injection directe dans le cystique de bacilles typhiques ; il obtient quelques concrétions pigmentaires et des cristaux de cholestérol dans la bile.

Tous ces protocoles d'expériences sont bien loin des conditions d'observation clinique. Mais surtout on peut leur opposer les constatations bactériologiques importantes faites en clinique ; elles ont été exposées plus haut et nous ne ferons que rappeler la statistique classique de Rovsing portant sur 330 cas de lithiase vésiculaire opérés et ne constatant que 40 % de bile infectée.

Sans rejeter de façon absolue la théorie infectieuse de la lithiase, on peut dire qu'elle ne saurait s'appliquer à tous les faits cliniques et que ses arguments expérimentaux sont très artificiels.

2. L'irritation vésiculaire non microbienne

Les lésions de la muqueuse jouent incontestablement un rôle dans la production des calculs. Déjà Meckel von Hemsbach, Hein, Lobstein estimaient, il y a plus d'un siècle, que l'altération de la muqueuse cholédocienne crée les éléments nécessaires à l'agglomération des substances minérales ou organiques constituant les cholécithes : l'irritation de la paroi

aboutit à la sécrétion exagérée de mucus qui contient de la chaux ; c'est le mucus qui sert à agglutiner les éléments du calcul et c'est la chaux qui en accélère la précipitation.

Indirectement, Bacmeister a montré l'existence de ce processus en obtenant l'accélération de la précipitation du cholestérol par l'addition à la bile de cellules épithéliales desquamées.

Berg, dans sa théorie du catarrhe lithogène fonctionnel, incrimine la présence de détritüs organiques et une « composition défectueuse de la bile due à un trouble fonctionnel combiné de la muqueuse vésiculaire et de la cellule hépatique ».

Le rôle du processus irritatif est encore indirectement invoqué par Dufour qui envisage l'existence d'une loge diverticulaire siégeant sur les voies biliaires, canal hépatique ou canal cystique ; dans cette loge se dépose le cholestérol jusqu'au moment où le calcul moulé est expulsé et entraîné par le courant biliaire.

C'est surtout à Gosset, Lœwy et Magrou que revient le mérite d'avoir montré le rôle de la paroi vésiculaire dans la genèse de la lithiase. Observant histologiquement des vésicules fraises; ces auteurs ont montré que la paroi, qui ne présentait aucune trace d'inflammation, présentait, à l'intérieur du chorion, des agglomérations lipoïdiques constituées par la précipitation du cholestérol : celui-ci, se trouvant en grande quantité dans le sang, dépasserait le pouvoir sécréteur normal de la vésicule.

Récemment, H. Cascao de Anciaes, après ligature du canal cystique chez le chien, a provoqué des irritations de la muqueuse vésiculaire, soit par voie mécanique avec l'introduction de calculs humains stérilisés, soit par irritation chimique avec des solutions de formol. Après quatre jours, il a constaté la présence de sédiments riches en cholestérol qui forme aussi des concrétions macroscopiques indépendantes des concrétions à bilirubine.

Au cours de nos expériences qui ont réalisé incontestablement des cholécystites toxiques toujours contrôlées histolo-

giquement, nous n'avons jamais observé la formation de calculs, de micro-calculs ou de dépôts pigmentaires. Et cependant, nous avons obtenu les lésions d'altération de la muqueuse qui sont, pour Naunyn, à la base du mécanisme de la lithiase.

Il semble donc que l'irritation, quelle qu'en soit la modalité ou la stase, ne soit capable — tout au moins à elle seule — de créer la lithiase. Aussi bien ces diverses étiologies, envisagées à titre d'hypothèses de travail, ne sauraient rendre compte, comme le fait remarquer Chiray, des modifications humorales constamment notées dans la lithiase et dont l'importance vaut la peine d'être rappelée ici :

Dans la bile : hypocholestérinochole, hypobilirubinochole, hypocholalocholie et diminution de la quantité de calcium.

Dans le sang : hypercholestérinémie, hyperbilirubinémie, hypercalcémie et assez fréquemment hyperglycémie.

Ces constatations humorales s'ajoutent elles-mêmes à des constatations cliniques importantes : lithiase hépatique et lithiase qui peut suivre les cholécystectomies, pour établir le rôle fondamental et sans doute primordial du foie dans la pathogénie de la lithiase.

La lithiase apparaît encore à l'heure actuelle comme l'aboutissant d'un processus complexe hépato-vésiculaire, mais elle est surtout hépatique : elle se montre comme la conséquence d'un trouble métabolique où la cellule hépatique joue le rôle principal.

Et c'est ce qui découle de la courte revue d'ensemble que nous avons faite de l'étude expérimentale de la lithiase. Depuis la thèse classique de Mignot, nombreuses ont été les tentatives pour produire des calculs biliaires ; elles ont toutes été infructueuses.

Diverses méthodes ont été employées parmi lesquelles la stase, la ligature du cystique, l'introduction de corps étrangers à l'intérieur de la vésicule : aucune n'a donné de résultats précis.

A l'aide de plusieurs toxiques, nous avons pu obtenir des altérations pariétales importantes de la muqueuse vésiculaire : elles n'ont pas suffi pour déterminer la production de calculs.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE RÉALISATION DE QUELQUES TYPES D'ANGIOCHOLÉCYSTITES TOXIQUES

Nous appuyant sur la notion des éliminations biliaires précédemment exposée, nous avons cherché à réaliser, chez l'animal, des lésions de la vésicule par l'introduction dans l'organisme de diverses substances.

Nous nous sommes adressé à des corps très différents les uns des autres.

Nous en avons varié la voie d'introduction : ingestion, injection intra-veineuse, injection intra-musculaire.

Enfin, nous nous sommes efforcé, en changeant plusieurs fois, d'une part le temps séparant l'absorption du toxique, d'autre part la durée des expériences, de provoquer des lésions d'intensité plus ou moins forte.

Il nous a paru nécessaire de réaliser des intoxications prolongées pour deux raisons et tout d'abord la faible capacité d'absorption de la vésicule biliaire.

Le pouvoir de l'épithélium d'absorber des substances démontré par Aschoff en 1906 et confirmé par Policard en 1914 est incontestable, mais il est très faible. Policard l'attribue au fait que la paroi de la vésicule ne possède pas, comme la paroi intestinale, les dispositifs circulatoires, lymphatiques et sanguins qui permettent un transport rapide dans le torrent circulatoire des substances absorbées par l'épithélium. L'absorption est très faible et très lente parce que la paroi vésiculaire ne possède qu'un réseau lymphati-

que réduit et pas de circulation sanguine fonctionnelle. De plus, les dimensions de ses franges ne peuvent être comparées à celles des villosités intestinales qui augmentent la surface absorbante dans une proportion considérable.

De plus, il nous a semblé que les intoxications lentes et prolongées se rapprochaient davantage des conditions dans lesquelles on observait en clinique des lésions des voies biliaires.

Mais, à ce propos, il nous faut rappeler les travaux de Noël Fiessinger sur le comportement de la fonction d'arrêt du foie. Le foie joue à l'égard des substances toxiques le rôle d'une barrière dont la solidité est fonction de son intégrité. Suivant la nature des corps envisagés, cette barrière se présente sous des aspects différents : fixation simple, fixation suivie de désintégration, fixation suivie de rejet. Mais cette digue hépatique peut se dresser de deux façons : ou bien elle est haute et arrête tout au premier passage, ou bien elle est basse et n'arrête, au premier passage, qu'une partie des substances étrangères, ne complétant son œuvre qu'à des passages successifs.

L'étude des réactions aux intoxications fournit des preuves en faveur de la première conception de la barrière haute et définitive. G. H. Roger a montré que la plupart des alcaloïdes (nicotine, morphine, atropine, quinine, strychnine, cicutine) perdent la moitié de leur toxicité en traversant le foie.

Mais Noël Fiessinger, expérimentant avec une substance à élimination élective biliaire, le rose bengale, dont 96 % sont rejetés par la bile après injection intraveineuse périphérique, a montré que, pour réaliser cette élimination, le foie demande de multiples brassages.

Le constant retour au foie des substances de traversée semble une des nécessités de la fonction d'arrêt du foie.

Cette notion nous paraît capitale pour l'interprétation pathogénique de nos faits expérimentaux. Elle montre la nécessité d'espacer l'introduction des substances toxiques si l'on veut obtenir des éliminations prolongées, mais elle comporte

également un corollaire : du fait du passage répété à travers le foie, les substances déterminent obligatoirement des lésions du parenchyme.

Nous avons observé en effet des lésions très diverses en intensité comme en type réactionnel.

Mais alors se pose un problème important : le retentissement de l'hépatite d'élimination sur l'élimination elle-même.

Le foie lésé est incapable d'assurer sa fonction d'arrêt de façon parfaite et, au fur et à mesure que les lésions progresseront au niveau du parenchyme hépatique, les substances toxiques seront moins bien arrêtées.

Ces considérations découlent des faits expérimentaux eux-mêmes. Comme l'a montré Noël Fiessinger, l'atteinte dégénérative du foie provoquée expérimentalement, soit par l'intoxication phosphorée, soit par l'intoxication arsénicale, arrive à réaliser une exclusion fonctionnelle plus complète du foie.

Pour ces raisons, nous avons rejeté la voie d'introduction directe employée par quelques auteurs.

M. Labès a introduit dans la vésicule de chiens des substances irritantes, acides, alcalines, capables, au premier abord, d'amener la formation de précipités dans la bile. Les résultats ont été nuls.

L. Fournier a entrepris des expériences dans le même but ; aucune n'a donné de résultats réels. Sur les 4 observations, portant toutes sur le chien, qu'il rapporte dans sa thèse, nous n'en rapporterons que deux où des lésions vésiculaires avaient été constatées.

L'une concerne un animal qui succomba six jours après l'injection dans la vésicule biliaire, après laparotomie, de trois gouttes de teinture d'iode.

L'autre relate l'injection dans la vésicule d'un chien de quatre gouttes d'acide lactique ; l'animal fut trouvé mort quatre jours plus tard.

Or, dans ces deux cas, l'examen histologique du cholécyste permit de constater la desquamation de l'épithélium ; malheu-

reusement, on ne peut tenir grand compte de ce fait, car il fut observé sur des vésicules de cadavres.

Nous n'avons utilisé aucune toxine microbienne ou végétale dont les effets sont trop rapides si l'on se rapporte aux recherches de H. Claude.

Sur 82 animaux, chiens, lapins, cobayes, souris, intoxiqués par la ricine, l'abrine et les bouillons filtrés ou chauffés de bacilles diphtériques, tétaniques, pyocyaniques, colibacilles, streptocoques, staphylocoques, sept fois H. Claude, à l'autopsie d'animaux sacrifiés ou morts spontanément, a noté la présence dans la vésicule de caillots sanguins purs ou de sang dilué dans la bile.

C'est ainsi que, chez un lapin intoxiqué lentement au moyen de la toxine pyocyanique, il constata la présence d'un caillot moultant exactement la cavité vésiculaire.

L'examen histologique de la vésicule donna les renseignements suivants : « L'épithélium est bien conservé sur presque toute l'étendue, sauf en certains points où il disparaît peu à peu. Là, le caillot qui n'était qu'accolé à l'épithélium se continue directement avec l'infiltration hématique sous-muqueuse, la barrière épithéliale étant détruite. D'une façon générale, la paroi vésiculaire n'est pas très malade.

« Par endroits, les vaisseaux de la muqueuse sont un peu congestionnés, ainsi que ceux de la couche musculaire ; on peut voir sur certaines coupes une artériole dont la tunique interne est épaissie. Mais, au niveau de l'épanchement, l'aspect est différent : le tissu cellulaire sous-muqueux a en partie disparu, la muscularis mucosæ fragmentée est presque dénudée et les autres couches conjonctives et musculaires voisines sont infiltrées par le sang à une assez grande distance, de sorte que la structure normale de la paroi est absolument bouleversée. Les coupes colorées par la méthode de Gram et de Kuhne-Nicolle ne nous ont décelé la présence d'aucun microbe ».

Chez un cobaye inoculé sous la peau avec un bouillon filtré de bacille pyocyanique (3 cc. le 28 mai et 2 cc. le 1^{er} juin), on observe la mort de l'animal le 3 juin. « L'examen histo-

logique de la vésicule montre que la paroi contient des vaisseaux capillaires extrêmement dilatés ; sa muqueuse est froncée et les vaisseaux font saillir la couche épithéliale, de sorte que, par places, il semblerait qu'il existe de véritables sinus gorgés de sang. Ça et là, dans la paroi fibro-conjonctive, quelques artérioles sont également dilatées et gorgées de sang. Cette paroi est épaissie par places et infiltrée d'éléments cellulaires arrondis. Les culs-de-sac glandulaires sont normaux, sans trace de processus inflammatoire. Sur certains points, les capillaires sous-épithéliaux sont rompus et ont donné lieu à une hémorragie qui s'est faite surtout dans l'intérieur de la vésicule, mais on ne retrouve pas, comme dans le cas précédent, de caillot constitué ».

Dans la plupart de ces cas, les altérations vasculaires sont prédominantes, à tel point qu'il peut être parlé parfois d'état télangiectasique de la muqueuse.

Substances employées dans nos expériences

a) Les substances employées ont été tout d'abord des corps à élimination élective biliaire ; c'est ainsi qu'on trouvera exposés les résultats obtenus avec la *tétraiodphénolphtaléine* qui pénètre dans la vésicule par la bile et quitte la vésicule, comme elle y a pénétré, par le canal cystique. Grâce au pouvoir concentrateur de la vésicule, 97 % de la quantité totale d'iode injectée dans la circulation sous forme de tétraiodphénolphtaléine, se retrouve dans la bile.

b) Nous avons également utilisé *les sels d'or* en nous basant sur plusieurs faits cliniques prouvant que ce métal n'est pas absolument anodin pour la vésicule biliaire, mais surtout en nous appuyant sur les résultats de dosages pratiqués par de nombreux auteurs et montrant l'élimination importante d'or par la bile.

c) Des recherches faites avec M. le Professeur Henri Gougerot et avec Ed. Peyre sur l'*éosinate de césium* nous ont conduit à vérifier l'élimination électivement biliaire de ce corps.

d) Frappé par la fréquence des accidents vésiculaires causés en clinique par l'emploi, dans le traitement du diabète, de la *synthaline*, nous avons essayé l'action de ce dérivé de la guanidine en expérimentation.

e et f) Enfin, nous avons cherché à préciser l'existence de lésions vésiculaires au cours des cirrhoses expérimentales et, réussissant à maintenir nos animaux en vie par des intoxications très petites mais répétées, nous avons employé le *tétrachlorure de carbone* et l'*huile chloroformée*.

Les expériences, poursuivies pendant les années 1932, 1933 et 1934, ont été faites dans deux laboratoires, au Laboratoire de la Clinique de Dermatologie et de Syphiligraphie de la Faculté de Médecine de Paris à l'Hôpital St-Louis et au Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée de la Faculté de Médecine de Paris.

Qu'il nous soit permis d'exprimer à M. le Professeur Henri Gougerot et à M. le Professeur Noël Fiessinger notre respectueuse gratitude.

1. — INTOXICATION PAR LE TÉTRAÏODE

Des considérations pratiques nous ont amené à rechercher la possibilité d'angiocholécystite toxique par le tétraïode.

1° L'ÉLIMINATION DE TÉTRAÏODE PAR LA BILE ET SA CONCENTRATION AU NIVEAU DE LA VÉSICULE.

La cholécystographie, basée sur la fonction concentratrice de la vésicule, a fait entrer dans la pratique courante l'emploi de produits opaques du type tétraïode.

Les recherches de Graham, Cole et Copher ont rejeté en effet le tétrabrome primitivement employé mais toxique.

Les études pratiquées par Pelkan et Whipple ont montré que le foie commence à extraire le tétraïode de la circulation sanguine peu de temps après l'injection intraveineuse ; l'iode se retrouve très vite dans la bile, à tel point que la concentration suffisante pour donner une bonne opacité aux rayons X est obtenue en 4 heures.

D'après Chiray qui cite ces auteurs, l'analyse de la bile qui n'a pas pénétré dans la vésicule, montre une concentration de 0,2% d'iode ; celle de la bile recueillie dans la vésicule peut atteindre 0,6% d'iode ; de tels chiffres montrent bien le pouvoir concentrateur de la vésicule.

Environ 97% de la quantité totale d'iode injectée dans la circulation sous forme de tétraïodphénolphtaléine se retrouve dans la bile.

Ils'agit bien d'un phénomène de concentration et non de sécrétion vésiculaire, comme le montre l'expérience sui-

vante : chez le chien, après laparotomie, la vésicule est vidée de son contenu par expression manuelle, puis le canal cystique est ligaturé en laissant libre l'artère cystique et la veine ; à l'autopsie, on trouve dans la vésicule quelques centimètres cubes de mucus épais qui ne contient pas d'iode.

De même, l'expérimentation montre qu'après avoir pénétré dans la vésicule, l'iode s'échappe par le canal cystique ; en effet, si après injection de tétraïode, on lie le canal cholédoque et non le cystique, parce que l'on fermerait ainsi les lymphatiques drainant la vésicule, l'ombre de la vésicule persiste jusqu'à la mort de l'animal.

Voulant étudier l'élimination biliaire du tétraïode chez l'animal, nous nous sommes tout d'abord attaché à préciser la voie d'introduction de ce corps et sa durée d'élimination.

a) Sur la durée d'élimination du tétraïode selon son mode d'introduction dans l'organisme, un certain nombre de travaux nous ont fourni des précisions.

C'est ainsi que M. Chiray, J. Lesage et E. Taschner ont étudié le coefficient d'excrétion cellulaire de l'iode introduit par ingestion. Ils ont donné à un grand nombre de malades quatre cachets de 0,80 centigr. de tétraïode en lamelles, soit une dose moyenne de 3 gr. 20 ; la bile était recueillie par tubage duodénal après épreuve de Meltzer-Lyon.

Ces auteurs ont observé que l'élimination de l'iode commence dès la troisième heure ; elle atteint son maximum entre la dixième et la treizième heure et se continue ensuite pendant un temps variable, mais toujours long puisque l'on peut retrouver des traces d'iode dans la bile le quatrième et même le huitième jour.

L. Delrez et M. Paris ont étudié l'élimination de l'iode après injections intra-veineuses ; ils ont observé que l'apparition est à la fois plus précoce et plus importante. En effet, l'iode se retrouve dans la bile avant la deuxième heure et le maximum d'élimination se place à la quatrième heure. Surtout l'enrichissement est incomparablement plus fort : 6 à 10 en général.

Ce fait n'a rien d'étonnant si l'on considère que l'ingestion est nécessairement suivie d'une élimination importante par les voies digestives et que la quantité de tétraïode qui arrive au foie par voie sanguine est variable et incertaine. Nous avons donc choisi, pour nos expériences, la voie veineuse.

b) Afin de déterminer la durée de nos expériences et afin de préciser le temps d'élimination du tétraïode permettant une bonne imprégnation des parois de la vésicule par ce corps, nous avons décidé de prolonger nos intoxications pendant quinze jours et d'espacer chaque injection intraveineuse de cinq jours.

Sur les tableaux exprimant le coefficient d'excrétion cellulaire et les courbes d'élimination iodée, dressés par Chiray et ses collaborateurs, on ne peut manquer d'être frappé par l'existence de clochers se plaçant entre trois et quatre heures, huit et neuf heures, dix et treize heures, dix huit et vingt heures. Les courbes de Delrez et Paris permettent la constatation du même phénomène.

Ces faits ont conduit Chiray à supposer l'existence d'un cycle entéro-hépatique de l'iode, analogue à celui que les physiologistes acceptent universellement depuis Schiff pour les acides et les sels biliaires.

Chaque cycle total des voies biliaires aux voies biliaires aurait une durée de trois à six heures et se renouvellerait plusieurs fois par vingt-quatre heures ; il aboutirait lentement à une déperdition progressive du tétraïode puisqu'à chaque cycle une partie serait rejetée par les fèces, tandis qu'une autre partie, avant d'aller par la circulation jusqu'aux reins, serait reprise par les voies biliaires.

Chiray et ses collaborateurs rejettent cette hypothèse et, pour expliquer le polymorphisme et la prolongation de la courbe d'élimination iodée, ils proposent une explication selon laquelle le composé iodé se fixe dans le parenchyme hépatique d'où il n'est libéré que peu à peu et par petites quantités. Ces auteurs « ont tendance à penser qu'entrent en jeu, pour cette fixation momentanée, les cellules de Küpfer et tout le système réticulo-endothélial dont l'action

élective sur les matières colorantes a été bien établie dans les travaux de Noël Fiessinger ».

Les mêmes auteurs signalent d'autre part que le pouvoir de concentration n'est peut-être pas le seul à jouer dans le phénomène d'opacification vésiculaire. On peut penser, disent-ils, qu'il « faut un certain temps et un séjour prolongé dans le cholécyste pour que la muqueuse vésiculaire absorbe une certaine quantité de l'iode contenue dans la bile. Il est possible aussi qu'une partie de l'iode se précipite sur la muqueuse vésiculaire, du fait d'une acidification biliaire. Des essais nombreux nous ont montré que, si l'on dissout dans la bile de la tétraïodo-phénolphtaléine, l'iode se précipite sous l'influence de l'acide carbonique. Peut être en est-il de même pour le produit iodé réduit qui a passé par le foie, car la bile contient une quantité très appréciable d'acide carbonique ».

Cette lenteur d'absorption a été également mise en évidence par C. G. Johnston, au cours d'expériences exécutées sur des chiens ; pour cet auteur, le taux d'absorption est si lent qu'il ne peut expliquer les modifications rapides se produisant dans les cholécystographies cliniques.

2° PROTOCOLE D'EXPÉRIENCES.

Nous nous sommes inspiré des considérations précédentes pour étudier l'élimination biliaire du tétraïode chez l'animal.

Nous avons choisi la voie veineuse ; nous avons espacé l'introduction du corps à étudier de cinq jours et nous avons prolongé nos expériences pendant quinze jours. Nous avons employé la tétraïodphénolphtaléine disodique en solution distillée conservée en ampoules scellées à l'abri de la lumière ; nous n'avons employé que le contenu d'ampoules récemment préparées et ne présentant aucune altération visible.

D'après Chiray et Pavel, la dose de 20 centigr. par kilog. est supportée, la dose mortelle se trouvant à 25 ou 30 centigr.

Nos expériences ont porté sur deux lapins qui ont reçu des doses inférieures à celles qui sont rapportées par ces

auteurs. Ces doses ont été bien tolérées ; nos animaux n'ont pas maigri ; ils ont été sacrifiés vingt jours après le début de l'expérience.

1^{er} lapin (42-36) (2 kg. 300). Reçoit en injections intra-veineuses les doses suivantes de tétraïodphénolphtaléine en solution distillée et dosée à 0,05 pour 1 cc.

31 déc. 1933	1 cc.
5 janv. 1934.	2 cc.
8 janv. 1934.	2 cc.
11 janv. 1934.	2 cc.
16 janv. 1934.	2 cc.
Dose totale.	9 cc., soit 0 gr. 45

2^o lapin (42-37) 1 kg. 900. Reçoit en injections intraveineuses les doses suivantes de tétraïodphénolphtaléine en solution distillée et dosée à 0,05 pour 1 cc.

31 déc. 1933	1 cc.
5 janv. 1934.	1 cc.
8 janv. 1934.	1 cc.
11 janv. 1934.	2 cc.
16 janv. 1934.	2 cc.
Dose totale.	7 cc., soit 0 gr. 35

Chaque animal fut sacrifié cinq jours après la dernière injection.

3^o RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES.

L'examen macroscopique du foie et de la vésicule biliaire ne montrait aucune altération.

Etude histologique du 1^{er} animal (42-36).

Foie : On constate une clarification très nette des cellules dont le protoplasme disparaît complètement et dont le noyau est parfois hypertrophié, souvent atrophié, toujours éclairci, quelquefois absent. En de nombreux points, on constate une hypertrophie des cellules de Küppfer. Il n'y a pas de congestion des vaisseaux. On note une hypertrophie

marquée des canaux biliaires qui sont encerclés par plusieurs couches concentriques de tissu collagène ; il existe une infiltration assez nette de petites cellules rondes entre les cellules cylindrocubiques qui présentent parfois une légère dégénérescence. L'hyperplasie collagène n'existe pas autour des vaisseaux-portes

Vésicule : 1. Sous la séreuse, le tissu conjonctif est épaissi et anormalement riche en fibres collagènes.

2. La musculuse est dissociée par de l'œdème séparant légèrement les fibres musculaires.

3. Le chorion présente une densification nette du tissu conjonctif ; on voit d'assez nombreuses cellules rondes et un aspect foncé des cellules mésenchymateuses qui paraissent hypertrophiées. Les capillaires sont dilatés.

4. A l'extrémité de la frange, on constate des lésions de cytolysse avec dégénérescence complète de l'épithélium qui se transforme en masse granuleuse.

Mais surtout, en de nombreux points, à la base des franges, les cellules cylindriques présentent un aspect trouble du protoplasme avec opacité et diminution de volume du noyau. Les cellules elles-mêmes sont rétractées et séparées les unes des autres par des interstices ; leurs limites sont peu nettes. (Cf. fig. 3 et 4).

Etude histologique du 2^e animal (42-37).

Foie. — Sur toute l'étendue de la coupe, on observe des lésions de dégénérescence claire. Le protoplasme disparaît complètement en de très nombreuses cellules. Le noyau est nettement basophile (beaucoup plus basophile que dans le cas 42-36). Les cellules de Küppfer sont moins lésées que dans le cas précédent ; elles paraissent, pour la plupart, diminuées de volume. Il n'existe pas de congestion des capillaires. Au niveau des espaces-portes, on constate une densification du tissu collagène hypertrophié en plusieurs couches concentriques autour des canalicules biliaires. Par places, existe une infiltration de petites cellules rondes.

Enfin, on constate une ébauche de sclérose insulaire.



FIG. 3. — *Cholécystite expérimentale par le tétraïode*
(Lapin 42-36)

a) Cellules épithéliales altérées ; protoplasme trouble ; noyau atrophié, allongé et opaque ; fissures intercellulaires.

b) Cellules épithéliales normales ; protoplasme clair ; noyau ovoïde avec réseau de chromatine visible.



FIG. 4. — Cholecystite expérimentale par le tétraïode
(Lapin 42-36)

Lésions épithéliales localisées à la base des franges

a) Pycnose du noyau et atrophie du protoplasme.

b) Cellules normales.

Vésicule. — Les lésions sont particulièrement nettes ; elles sont exactement du même type que celles que nous avons observées dans le cas précédent, mais elles sont beaucoup plus accentuées ; elles sont en effet plus intenses et plus étendues puisqu'elles occupent également les parties latérales des franges.

Par contre, le tissu conjonctif du chorion n'est pas densifié et les capillaires ne sont pas congestionnés.

Conclusions

Les injections intraveineuses de tétraïode, à doses relativement faibles, ont déterminé chez nos animaux des lésions importantes de la vésicule et des voies biliaires intrahépatiques.

Ces altérations méritent d'être rapprochées des incidents heureusement rares qui ont été observés en clinique et que nous avons rapportés.

L'atteinte du foie nous a prouvé le passage du tétraïode à travers le parenchyme et nous a montré le pouvoir toxique de ce composé iodé.

Or, ce fait a été peu étudié. Nous n'avons trouvé, sur ce point, dans la littérature, que les travaux de W Korchov et M. Olchowskaja.

Ces auteurs ont pratiqué chez des chiens des injections de tétraïodphénolphtaléine à la dose de 0,05 par kilog. Leurs études, qui se rapportent à des cas plus ou moins intoxiqués, aboutissent aux conclusions suivantes :

Dans les premiers jours consécutifs à l'injection, on observe des altérations hépatiques indubitables. A un examen plus tardif, on ne constate, après la cholécystographie et des injections répétées, aucune modification notable. Histologiquement, les altérations s'expriment par de l'œdème, de l'opacité des cellules hépatiques et de leurs noyaux, par des altérations de la structure épithéliale, par de l'opacité de la structure des voies biliaires et par de l'hyperémie veineuse.

Il semble qu'en clinique on n'ait pas à redouter d'accidents

hépatiques. Il n'en est pas de même des réactions vésiculaires et sans doute est-il possible d'expliquer celles-ci par le pouvoir concentrateur de la vésicule et par la fragilité de ses parois.

II. — INTOXICATION PAR L'OR

Nos recherches, orientées par les faits cliniques que nous rapportons plus loin ont porté sur deux points : l'atteinte de la vésicule et l'atteinte du foie.

L'hépatite provoquée par les sels d'or, encore imparfaitement connue, nous a paru intéressante à étudier car l'or, comme tous les métaux lourds, doit *a priori* léser le parenchyme hépatique. Mais la constatation de cette hépatite nous a paru, d'autre part, indispensable pour la précision de nos recherches comme témoin de l'intoxication, prouvant formellement la traversée du toxique.

A ce propos, des travaux récents ont montré l'hépatotropisme des sels d'or ainsi qu'en témoignent les résultats des dosages pratiqués par Hausborg, par Arloing, Dufourt et Demonfaucon, par Stefanescu.

LES DOSAGES DE SELS D'OR ; LEUR RÉPARTITION DANS L'ORGANISME ET SPÉCIALEMENT DANS LE PARENCHYME HÉPATIQUE ET LA VÉSICULE BILIAIRE.

L'élimination de l'or introduit dans un organisme se fait par les urines et par les selles.

Hausborg a montré que, souvent plusieurs mois après la fin du traitement, on trouve des quantités mesurables d'or dans la bile ; il faut y voir sans doute une preuve de la fixité élective de l'or sur le foie. En effet, Hausborg a pratiqué l'autopsie et l'analyse histo-chimique des viscères de cinq malades traités par la sanocrysine : le plus grand pourcentage se trouvait dans le foie et dans les muscles.

Les recherches expérimentales d'Arloing, Dufourt et Demonfaucon ont confirmé ces faits en montrant, de plus, que le foie tuberculisé retient trois à quatre fois plus d'or que le foie sain des animaux témoins. C'est ainsi qu'en tuberculisant des cobayes, puis en leur injectant des doses croissantes de crisalbine, ils ont vu que 4,08 % de la quantité injectée se fixe sur le foie alors qu'on n'en constate que 1,65 % sur le poumon et 1,60 % sur la rate.

Tout récemment, à l'aide d'une technique nouvelle, V. Stefanescu a pratiqué, chez l'homme et chez l'animal, une série de recherches.

Ses dosages ont été faits selon la technique nitro-sulfo-perchlorique lorsque l'organe contenait une quantité d'or inférieure à la sensibilité du micro-dosage, c'est-à-dire inférieure au dixième de milligramme.

L'étude de Stefanescu a porté sur 7 animaux (5 lapins et 2 cobayes) et sur les cadavres de 2 tuberculeux morts des suites de leur maladie après avoir subi des injections de médicaments auriques.

En rapportant les résultats obtenus au poids de l'organe, Stefanescu a observé que la répartition centésimale de l'or se fait d'une façon variable suivant les conditions de l'expérience.

Expé- riences	Foie		Vésicule avec bile		Reins		Vessie avec urine contenue	
	Or trouvé en milligr.	Or en mmgr. p. 100 gr. d'organe	Or trouvé en milligr.	Or en mmgr. p. 100 gr. d'organe	Or trouvé en milligr.	Or en mmgr. p. 100 gr. d'organe	Or trouvé en milligr.	Or en mmgr. p. 100 gr. d'organe
	—	—	—	—	—	—	—	—
I	13,60	11,82	0,01	0,83	11,50	54,75	0,43	5,05
II	4,14	22,25			1,26	28,00	0,015	1,50
III	3,15	3,93			0,68	3,77	0,44	1,91
IV	2,63	2,82	0,02	0,80	0,89	4,45		
V	0,92	4,00	0,01	3,33	0,28	6,22	0,020	2,50
VI	9,08	9,45			2,52	12,60	0,53	3,31
VII	7,76	6,46			3,28	18,22	2,03	13,80
Doses totales								
Toxicologie humaine	1 gr.	62,40	3,25	1,34	5,36	6,81		
	2 gr. 60	69,60	4,29	1,93	7,72	12,31		

Mais qu'il s'agisse d'intoxication lente, aiguë ou progressive, on ne peut manquer d'être frappé de la teneur élevée en or du foie et de la vésicule biliaire avec la bile ; à ce propos, la comparaison des chiffres constatés au dosage de ces organes est intéressante à établir avec les chiffres obtenus au dosage des reins et de la vessie avec urine contenue.

Nous reproduisons ci-dessus le tableau résumant ces dosages.

Les expériences ont été les suivantes :

Expérience I. — Lapine de 1 kg. 350.

Durée de l'expérience : 48 heures.

Mort des suites de l'intoxication (convulsions).

Produit injecté : 8 gr. 40 de crisalbine (injection intra-veineuse).
soit : 0,148 gr. d'or.

Expérience II. — Cobaye de 390 gr.

Durée de l'expérience : 24 heures.

Mort des suites de l'intoxication.

Produit injecté : 0 gr. 28 d'allochrysine (injection intra-péritonéale).
soit : 0,094 gr. d'or.

Expérience III. — Lapin de 1.480 gr.

Durée de l'expérience : 10 jours.

Mort des suites de l'intoxication.

Produit injecté : 5 cc. de chlorure d'or (injection intra-musculaire).
soit : 2 centigr. 5 d'or.

Expérience IV. — Lapin de 1950 gr.

Durée de l'expérience : 12 jours.

Mort des suites de l'intoxication.

Produit injecté : 5 cc. de chlorure d'or (injection intra-musculaire).
soit : 2 centigr. 5 d'or.

Expérience V. — Cobaye de 350 gr.

Durée de l'expérience : 40 heures.

Sacrifice de l'animal.

Produit injecté : 0 gr. 20 d'allochrysine (injection intra-péritonéale).
soit : 0 gr. 094 d'or.

Expérience VI. — Lapin de 2600 grammes.

Durée de l'expérience : 48 heures.

Sacrifice de l'animal.

Produit injecté : 0 gr. 80 de crisalbine (injection intra-veineuse).
soit : 0 gr. 296 d'or.

Expérience VII. — Lapin de 3310 grammes.

Durée de l'expérience : 48 heures.

Sacrifice de l'animal.

Produit injecté : 0 gr. 70 de crisalbine (injection intra-veineuse).
soit : 0,239 gr. d'or.

RÉALISATION D'HÉPATITE ET DE CHOLÉCYSTITE PAR L'OR.

Nous avons employé, pour nos expériences, un sel insoluble : l'aurothioglycolate de sodium en suspension à 10 % dans l'huile d'amandes douces (myoral).

Ce sel insoluble est, en principe, doué de propriétés comparables à celles de sels de bismuth insolubles, c'est-à-dire une absorption lente, fractionnée et une grande intensité d'action en raison du séjour prolongé dans l'organisme.

D'autre part, la composition du produit en fait le sel le plus riche en or actuellement utilisé, puisqu'il contient 64,169 % d'or en métal.

1) A un chien (3 D) pesant 10 kilogs, nous avons injecté 16 cc. d'aurothioglycolate de sodium à 10 %, dans les masses fessières, en espaçant les injections selon le rythme suivant :

2 cc. le 24 septembre 1934,

2 cc. le 26 septembre 1934,

4 cc. le 27 septembre 1934,

4 cc. le 28 septembre 1934,

4 cc. le 29 septembre 1934.

Ces doses furent bien supportées.

L'animal fut sacrifié le 2 octobre 1934.

L'autopsie pratiquée immédiatement après la mort ne révéla aucune atteinte macroscopique des organes.

Examen histologique de la vésicule.

1. La musculieuse est dissociée, les fibres longitudinales et transversales sont séparées irrégulièrement les unes des autres.

2. Le chorion présente des histiocytes en nombre anormal. Les vaisseaux sont très congestionnés. En de nombreux points existent des hémorragies.

3. L'épithélium est très altéré. Au niveau de plusieurs franges ; il est réduit à quelques noyaux pycnotiques, le protoplasme étant transformé en une masse homogène qui tombe à l'intérieur de la vésicule (Cf. fig. 5).

II) Nous avons injecté à deux lapins, pesant respectivement 2 kg. 150 et 2 kg. 300, 3 cc. de la solution commercialisée contenant 0 gr. 30 de produit, soit 0 gr. 192 d'or métal.

Les injections ont été intra-musculaires profondes dans la masse des fessiers, espacées d'une semaine environ et réparties de la façon suivante :

1/2 cc. le 7 décembre 1933,
1/2 cc. le 12 décembre 1933,
1 cc. le 19 décembre 1933,
1 cc. le 13 janvier 1934.

Nous avons observé un amaigrissement assez accentué, puisque les animaux, sacrifiés le 17 janvier, ne pesaient plus que 1 kg. et 1 kg. 150.

A l'autopsie, pratiquée immédiatement après la mort, nous n'avons noté aucune altération macroscopique des organes dont la teinte et le poids étaient normaux.

Nous avons cependant été frappé par l'aspect des vésicules biliaires de nos animaux : elles étaient moyennement remplies et d'une teinte vert-jade très spéciale. La bile qui s'en écoula après incision était fluide et de cette même teinte claire.

Comptes rendus histologiques.

L'étude des coupes de nos animaux (42-48-42-50) montre des lésions hépatiques assez importantes, mais ce sont surtout les lésions vésiculaires qui nous ont intéressé.

Nous insisterons donc peu sur l'atteinte du *foie* qui se caractérise surtout par l'existence de quelques foyers de dégénérescence homogène autour de l'espace-porte, avec clarification des cellules et par une atteinte des voies biliaires (épaississement des parois avec hyperplasie des fibres con-



FIG. 5. — *Vésicule* (Chien 3 D.).

On remarque tout d'abord sur ce dessin la structure spéciale de l'épithélium vésiculaire chez le chien : les cellules sont allongées ; leur noyau est basal. (cellules normales : *a*).

Les lésions n'en sont pas moins identiques à celles que nous avons généralement constatées.

Elles consistent en dégénérescence trouble des cellules de l'épithélium (*b*), dégénérescence complète avec abrasion (*c*), congestion des vaisseaux avec hémorragies (*d*), œdème du chorion (*e*).

jonctives) sur laquelle nous reviendrons. Nous noterons cependant qu'à la densification du tissu collagène autour des canalicules biliaires s'associe un infiltrat de petites cellules rondes autour de la rangée des cellules cylindriques et entre celles-ci. Il y a donc association de lésions indiquant de la dégénérescence cellulaire, de lésions inflammatoires, de lésions d'angiocholite sur un foie présentant par ailleurs une ébauche de cirrhose insulaire.

L'atteinte de *la vésicule* est particulièrement marquée sur nos coupes.

Vésicule. — On observe particulièrement bien l'état de la vésicule sur les coupes colorées au bleu Masson.

1° Au niveau de la musculuse, les fibres lisses longitudinales sont dissociées les unes des autres tandis que les fibres lisses transversales sont isolées par le fin réseau chevelu de la substance fondamentale qui apparaît comme clairsemée ;

2° Le chorion est épaissi : le tissu collagène est dissocié par de l'œdème ; les histiocytes paraissent à la fois tuméfiés et plus nombreux que normalement. Il y a peu de congestion des vaisseaux ;

3° L'épithélium présente deux sortes de lésions : tout d'abord, en de nombreux points, l'altération de l'extrémité de la frange que nous avons décrite sous le nom d'abrasion et dont nous avons dit la valeur toute relative. Puis des altérations cellulaires prédominant à la base des franges et consistant en dégénérescence claire du protoplasme dont le volume est normal ; parfois au contraire le protoplasme est granuleux et rétréci au point qu'il se forme des fissures intercellulaires. Dans les deux cas, le noyau est très foncé, presque violet sur les coupes à l'hématéine-éosine. On trouve donc ici les deux lésions essentielles habituellement constatées : œdème avec tuméfaction des histiocytes et dégénérescence cellulaire avec pycnose du noyau prédominant à la base des franges. (Cf. fig. 6).

Nous voudrions rapprocher nos constatations obtenues avec les sels d'or, chez le lapin, des constatations faites égale-



FIG. 6. — *Cholécystite expérimentale par les sels d'or*
(Lapin 42-50)

Atteinte presque massive de l'épithélium :

- a) Pycnose du noyau.
- b) Pycnose du noyau avec dégénérescence protoplasmique et fissures claires intercellulaires.
- c) Désagrégation complète.
- d) Cellules respectées.

ment chez le lapin par Carrière, Huriez et Villoquet, à la suite d'intoxications barbituriques.

Ces auteurs n'ont pas étudié l'endothélium vésiculaire mais ils ont observé au niveau du foie des lésions comparables aux nôtres.

Leurs expériences ont été faites sur des lapins intoxiqués par des doses fatales de gardénal introduites par gavage pour calquer les modalités de l'intoxication humaine (0 gr. 2 par kilog).

Voici les constatations des auteurs :

1° Les espaces-portes présentent une légère congestion des veines portes, mais sans endophlébite. Par contre, il existe *une angiocholite assez avancée avec pénétration de nombreux leucocytes dans les parois des canalicules biliaires* ;

2° Les veines centro-lobulaires sont normales, mais il existe par contre une distension très accusée des vaisseaux intra lobulaires ;

3° Les travées hépatiques sont particulièrement altérées : sur de nombreuses coupes, provenant de blocs colorés par l'hémalum-éosine orange ou par l'érythrosine bleu de toluidine, on est frappé par une lésion constante : l'inégalité de fixation tinctoriale par places, sans disposition systématisée périportale, ou centro lobulaire.

Dans les îlots mal colorés, le caractère dominant est la tuméfaction cellulaire avec mauvaise visibilité des contours.

Dans ces travées tuméfiées, le protoplasme cellulaire est mal coloré, flou ; il renferme des noyaux, les uns nets, les autres en voie de désintégration granulo-graisseuse. Par places, la travée est déchirée. Sur les coupes colorées à l'érythrosine bleu de toluidine, les différences tinctoriales sont bien plus nettes. Enfin, les colorations au Soudan montrent l'intensité de la surcharge grasseuse sans prédominance centro-lobulaire ou péri-portale.

III. — INTOXICATION PAR L'ÉOSINATE DE CÉSIMUM

Poursuivant nos recherches sur la réalisation de cholécystites par des substances à élimination élective biliaire, nous avons employé l'éosinate de césium.

Cette substance est douée de curieuses propriétés physiologiques bien étudiées par Ed. Peyre que nous exposerons brièvement. Elle possède, d'autre part, un cycle d'élimination très spécial qui emprunte tout d'abord les voies biliaires. Après avoir vérifié cette dernière particularité, nous avons, chez le chien et chez le lapin, obtenu des lésions hépatiques et vésiculaires qui, dans leurs caractères essentiels, sont comparables aux lésions constatées précédemment.

1° Les propriétés chimiques et physiologiques de l'éosinate de césium

1° L'éosinate de césium a tout d'abord été employé comme modificateur de l'état colloïdal du plasma sanguin ; P. Girard et M. Peyre ont montré qu'après introduction d'éosinate de césium dans le sérum sanguin, on constate une dispersion des granules colloïdaux et un accroissement important de la viscosité spécifique.

Pour ces auteurs, l'ensemble de ces modifications colloïdales doit être attribué à la propriété qu'ont les grosses molécules d'éosinate de césium — dont le métal est fortement électro-positif — de fixer un nombre considérable de molécules d'eau ou plus exactement de dipôles ; celles-ci sont

absorbées par de nombreux grains qui se comportent dans un champ électrique comme des micelles anodiques.

Cet enrobage et cet isolement assureraient une stabilisation et une protection des grains colloïdaux du plasma par les molécules colorées ; ils réduiraient ainsi considérablement la brusque modification colloïdale du plasma sanguin observée dans les accidents de choc ;

2° Mais l'éosinate de césium n'a pas que ces propriétés antichoc. Il présente de curieuses qualités colorantes pour les lésions cutanées, ainsi que l'a montré le P^r Gougerot avec ses collaborateurs ; comme nous l'avons observé avec le P^r Gougerot, il existe une véritable pexie de l'éosinate de césium dans les intradermo, épidermo et cuti-réactions.

L'interprétation de ces faits a été donnée par le P^r Gougerot : l'éosinate de césium, introduit par voie sanguine, parvenu au niveau des téguments, est fixé par les lésions cutanées en activité. En effet, cette pexie s'observe dans certains érythèmes toxiques (Gougerot et Albeaux-Fernet), l'urticaire, le prurigo urticaire, les lésions rouges, vésiculeuses ou suintantes de l'eczéma ; s'il y a des vésicules, la sérosité qu'elles contiennent est rose et l'examen microscopique n'y montre que du sérum sans afflux leucocytaire, donc sans inflammation locale.

Par contre, certaines dermatoses éruptives ne sont aucunement colorées par l'éosinate de césium : telles sont le psoriasis, la parakératose psoriasiforme, le parapsoriasis guttata et punctata, les manifestations cutanées syphilitiques (chancre, roséole), les folliculites et pyodermites non eczématisées.

2° L'élimination de l'éosinate de césium par les voies biliaires

Nos recherches sur l'élimination biliaire de l'éosinate de césium ont été basées sur une autre propriété de ce corps : son mode de traversée dans l'organisme.

La coloration rose des dermatoses éruptives obtenue par

l'éosinate de césium est obtenue en 3 à 4 minutes ; parfois l'intensité de la coloration s'accroît jusqu'à la 30^e minute ; elle dure de 5 à 12 heures et disparaît complètement.

La coloration des téguments n'est pas la seule observée ; elle est d'ailleurs inconstante, comme nous l'avons vu. Mais, qu'elle se produise ou qu'elle ne se produise pas, on note toujours, 3 heures environ après l'injection, une coloration des urines. De même, au bout d'un temps variable et difficile à apprécier, on peut observer une coloration des selles (12 à 18 heures environ), du sperme, des conjonctives.

Il faut noter un point curieux dans l'élimination de l'éosinate : les larmes, la salive la sueur ne colorent point.

L'observation clinique et l'expérimentation montrent bien la succession des faits.

Nous avons vu que, chez l'homme, les urines sont colorées en rouge à la 3^e heure, les selles rougies à la 15^e heure.

P. Chailley-Bert, Ed. Peyre et P. Bertillon ont montré qu'en fait l'élimination urinaire n'est pas le premier phénomène : elle est précédée d'une élimination biliaire.

Ce processus a été démontré par l'expérience suivante : chez un chien, on dérive la bile par fistule du cholédoque, on injecte 15 cc. d'éosinate de césium à 6 % dans les veines ; 9 minutes après l'injection intraveineuse, la bile commence à rougir et conserve la teinte rouge pendant plus de 24 heures ; cependant, les urines ne deviennent jamais roses et ne présentent, au bout de 3 à 4 heures, qu'une très légère fluorescence non comparable à la teinte nettement rouge des urines recueillies à la 2^e heure chez un chien normal ayant reçu par la même voie la même dose d'éosinate.

La contre-épreuve de ces derniers faits s'établit ainsi : si l'on injecte, dans les veines d'un chien dont la bile est dérivée, de l'éosinate de césium mélangé au tiers de bile d'un autre chien, une heure après cette injection, l'urine est nettement rouge.

Lorsqu'on examine, après laparotomie, un chien anesthésié, on voit, au cours de la première heure qui suit l'injection d'éosinate, que les chylifères rosissent au fur et à mesure

que la bile rouge progresse dans l'intestin grêle ; les urines ne rougissent qu'après le passage de l'éosinate à travers les chylifères.

Pour que l'éosinate soit éliminé par les reins, il lui faut donc un premier passage dans le foie, puis dans l'intestin, où il est repris par les chylifères pour être rejeté dans la grande circulation ; c'est seulement après ce processus que l'éosinate est éliminé par les reins et donne aux urines leur teinte rose.

Nous nous sommes basé sur cette élimination biliaire pour régler le protocole de nos expériences.

3° **Expériences personnelles**

Nous avons employé la solution aqueuse d'éosinate de césium à 6 %, mise en vente dans le commerce en ampoules scellées de 5 cc. ; la solution est d'un beau rouge un peu violet, d'une l'impidité parfaite.

A. — Dans une première série d'expériences, nous avons précisé quelques points de l'élimination biliaire de l'éosinate de césium.

Expérience n° 1 (29 sept. 1933). — Sur un chien de 13 kg., anesthésié au chloralose, nous avons lié le cystique.

La vésicule étant ainsi exclue, on a injecté par voie intraveineuse 5 cc. d'éosinate de césium à 6 %.

Toutes les 5 minutes, on recueille la bile.

à 16 h. 10 : vésicule exclue, émission de bile ;

à 16 h. 21 : injection intraveineuse de 5 cc. d'éosinate de césium ;

à 16 h. 26 : la bile est colorée nettement en rouge (teinte rouge cerise).

Ainsi, en 5 minutes, l'éosinate de césium est éliminé par la bile.

Cependant, si l'on recueille les urines par sondage, on n'observe aucune coloration, mais à 16 h. 46, soit 20 minutes après l'émission colorée de bile, les urines sont net-

tement fluorescentes tandis que la bile est toujours colorée.

Expérience n° 2. — Sur un chien de 16 kg, n° 23 C, anesthésié au chloralose, nous avons tout d'abord pratiqué une laparotomie le 6 octobre 1933.

Au cours de celle-ci, nous avons injecté l'éosinate de césium par voie veineuse ; nous avons attendu le temps nécessaire pour obtenir l'arrivée du colorant dans la bile vésiculaire, puis nous avons lié le cystique.

Voici les divers temps de l'opération :

I. — A 16 h. 20, injection intraveineuse de 5 cc. de la solution d'éosinate de césium à 4 % ;

II. — A 16 h. 30, expression manuelle de la vésicule jusqu'à vidage presque total, puis on laisse la vésicule se remplir en comprimant le canal cholédoque ;

III. — A 16 h. 35, la vésicule est remplie ; on lie le cystique.

On referme la paroi.

Le 12 octobre 1933, on tue l'animal par injection intracardiaque de chloroforme.

On fait sauter les points de suture fermant la paroi ; on découvre la vésicule qui est grosse, cachée et comme enkystée sous le foie ; on constate que la ligature du cystique a bien tenu.

On enlève la vésicule.

La bile qui est recueillie à l'ouverture du cholécyste est de teinte rosée ; diluée dans l'eau, elle est nettement fluorescente.

Nous avons pratiqué l'examen histologique de cette vésicule :

Vésicule (Chien 23 C). On remarque tout d'abord les caractères spéciaux de la structure histologique de la vésicule du chien : les cellules de l'épithélium sont très hautes et très minces ; le plateau strié est net ; le noyau ovoïde se trouve à la base de la cellule.

On constate surtout deux ordres de lésions :

1. Tout d'abord de l'œdème ; celui-ci est considérable et

occupe la séreuse, la musculuse et le chorion ; le tissu conjonctif, légèrement épaissi, est dissocié.

2. Il existe d'autre part de la congestion des vaisseaux qui sont dilatés et gorgés de globules rouges ; de plus, en de nombreux points, existent de véritables hémorragies, des globules rouges existant par amas dans le chorion et entre les fibres de la musculuse.

Par ailleurs, en des régions assez irrégulièrement situées, l'épithélium présente un aspect granuleux et flou des cellules avec pycnose du noyau et même une dégénérescence allant jusqu'à la transformation du protoplasme en masses granuleuses.

Nous rapprocherons du résultat de cette expérience l'observation de Hunt Davis et Boyden. Ces auteurs lient le canal cystique chez le chat ; le contenu de la vésicule s'épaissit au début puis une hydropisie stérile se constitue. Sur les coupes, on constate une altération de la muqueuse qui, dans les stades avancées, présente de l'œdème manifeste avec diapédèse des globules rouges, destruction de l'épithélium et imprégnation bilieuse du chorion.

Cet aspect inflammatoire est, somme toute, comparable à celui que nous avons observé sur nos coupes.

B. — Dans une deuxième série d'expériences, nous avons pu obtenir des lésions du foie, des voies biliaires et du cholécyste.

Les lapins employés pesaient 2 kg. 500 et 3 kilos.

Lapins : 7 et 42-46.

Protocole : le 7 novembre 1933

13 » »

15 » »

21 » »

28 » »

5 décembre 1933

12 » »

Chaque animal reçut, par voie intraveineuse, dans la veine marginale de l'oreille, 1 cc. de la solution aqueuse d'éosinate



FIG. 7. — Cholécystite expérimentale par l'éosinate de césium
(Lapin 42-46)

a) Cellules épithéliales séparées par des fissures ; protoplasme trouble, noyau petit et allongé.

b) Cellules normales.

de césium à 6 % ; nous avons constaté à partir du 21 novembre un phénomène assez curieux qui se produisit à chaque injection : une exophtalmie bilatérale durant trois à six minutes.

Chaque injection fut suivie de coloration rouge des muqueuses nasales et conjonctivales et d'émissions d'urine de teinte rouge-orangé.

La dose totale injectée fut de 7 cc.

Les animaux furent sacrifiés le 15 décembre ; on constata, lors de l'autopsie, l'existence d'altérations hépatiques ; le foie était de volume normal, mais la couleur était brunâtre et la consistance molle.

La vésicule était gorgée de bile de teinte vert-émeraude.

Examens histologiques :

Les coupes de nos animaux étant, à peu de chose près, comparables, nous n'en donnerons qu'un compte rendu histologique commun.

Sur les coupes de *foie*, on constate une congestion généralisée avec légère dilatation des capillaires. La congestion est très marquée pour les vaisseaux-portes qui sont très distendus et pour les veines sus-hépatiques.

Les cellules hépatiques sont dans l'ensemble peu altérées ; les lésions de clarification n'y sont qu'ébauchées ; cependant, de places en places, on observe quelques figures de karyokynèse et les cellules présentent de la dégénérescence granuleuse indiscutable. Les cellules de Küppfer sont hypertrophiées et prennent fortement les colorants.

Les canalicules biliaires paraissent un peu dilatés ; ils sont entourés de fibres collagènes épaissies en plusieurs couches concentriques ; entre les cellules de la muqueuse des canalicules, on voit quelques cellules rondes.

A l'opposé, les parois des vaisseaux-portes ne sont pas épaissies.

Petite cirrhose périportale, surtout nette sur les coupes du lapin 7.

Vésicule. — La séreuse est normale. Il n'y a aucune atteinte

du chorion et de la musculieuse. Dans les régions moyennes des franges, on constate de belles cellules à mucus.

Les extrémités des franges sont peu touchées ; l'effritement y est minime.

Par contre, dans le fond des culs-de-sac, les cellules sont nettement atteintes ; il existe des fissures entre les limites protoplasmiques ; le protoplasme est un peu trouble ; le noyau est petit, allongé, souvent multiplié ; le réseau de chromatine est homogène. (Cf. fig. 7).

IV. — INTOXICATION OBTENUE PAR LA SYNTHALINE

La synthaline est un médicament obtenu synthétiquement. Ce dérivé de la guanidine — dichlorhydrate de dodécaméthylène de guanidine — est réservé par ses promoteurs, Watabe, puis Franck, Notmann et Wagner, aux cas légers et moyens du diabète sucré ; il doit être manié, selon Rathery, avec une extrême prudence, car il est loin d'être dénué d'inconvénients.

Nous ne nous étendrons pas ici sur sa valeur dans le traitement du diabète, mais nous voudrions indiquer quelles raisons nous ont conduits à utiliser ce corps dans la production expérimentale de cholécystites toxiques.

C'est tout d'abord son action sur le parenchyme hépatique.

Rathery, Millot et Kourilsky n'ont pas constaté, aussi bien chez le chien normal que chez le chien dépancréaté, de lésions hépatiques toxiques avec des doses de synthaline supérieures aux doses thérapeutiques.

Mais Hornung, Bodo et Marks ont constaté des altérations histologiques.

D'autre part, des troubles hépatiques ont été fréquemment notés au cours du traitement synthalinique.

Neubauer a observé des douleurs, de la diarrhée, dans 7 cas sur 8.

Adler, après quatre ou cinq jours de doses relativement faibles (30 à 40 milligr. par jour), a observé, chez la plupart de ses malades, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, tous troubles qu'il attribue à un effet toxique sur le

foie, car il nota souvent de l'ictère et toujours une augmentation importante de l'urobilinogène urinaire.

Des accidents du même ordre ont été constatés par Saint-Lorant, par Grafe, par Galvaert, par Jansen et par Chabanier et Lebert qui citent ces auteurs ; chez l'enfant, R. Priesel et R. Wagner rapportent des accidents analogues.

Les doses couramment employées chez l'homme sont de 30 à 45 milligrammes.

Nous avons utilisé pour nos expériences la synthaline B ; cherchant à obtenir des lésions aiguës, nous avons écrasé 3 comprimés de 5 milligrammes dans 10 cc. d'eau. Nous avons obtenu une poudre insoluble, mais sa répartition par agitation dans un verre a permis l'aspiration dans une seringue que nous avons ensuite introduite dans la bouche de l'animal.

Chaque lapin a reçu ainsi 15 milligrammes par ingestion ; on a répété cette dose deux fois à trois jours d'intervalle. (Dose totale : 45 milligrammes. Poids des animaux : 2 kg. 040 et 3 kg. 050).

Chaque ingestion fut suivie de prostration, de dyspnée et de cyanose des naseaux.

Les deux lapins (42-54 ; 42-55) furent sacrifiés deux jours après la troisième ingestion.

Interprétation des coupes.

Bien que moins marquées sur les coupes du lapin 42-45, les lésions sont du même ordre. Elles sont très accentuées.

Au niveau du *foie*, ce sont celles de la clarification cellulaire avec homogénéisation, poussées à un point extrême et généralisées à toute l'étendue de la coupe.

La réticulose est peu nette. Les capillaires sont dilatés ; les canalicules biliaires sont légèrement épaissis.

Au fort grossissement, on constate l'aspect arrondi et irrégulier des cellules avec cyanose du noyau.

Vésicule (lapin 42-55). Les lésions sont extrêmes ; l'atteinte de l'épithélium et du chorion est telle qu'elle aboutit à une fragilisation marquée de la paroi ; aussi le rasoir a-t-il, en

bien des points, désorienté complètement l'architecture.

Cette profonde atteinte contraste avec des régions où l'épithélium est respectée. Dans les régions atteintes, les cellules épithéliales ont disparu et sont remplacées par une substance amorphe de désintégration. Ou bien l'on voit quelques cellules reposant sur une mince charpente de chorion. Les cellules sont peu colorées ; le noyau en est granuleux, mais très souvent pycnotique.

Vésicule (42-54). — On se trouve en présence de lésions considérables et généralisées à toute la vésicule.

1. La séreuse est normale.

2. Au niveau de la musculeuse, on remarque la dissociation des fibres musculaires par de l'œdème.

3. Le chorion présente une multiplication extraordinaire des cellules fixes et mobiles du tissu conjonctif. Les vaisseaux sont dilatés et gorgés de globules rouges.

4. L'épithélium présente dans sa totalité une dégénérescence claire avec pycnose du noyau. En de très nombreux points, les cellules ont disparu et l'on ne voit plus, autour de l'axe de la frange, que des amas de substance plus ou moins granuleuse. L'abrasion de l'épithélium est ici poussée à son point extrême, mais la dégénérescence des cellules, constatée sur la coupe dans les points qui n'ont point desquamé, permet de ne pas la considérer comme uniquement mécanique.

V. — LES ALTÉRATIONS VÉSICULAIRES OBTENUES PAR L'INTOXICATION AU TÉTRACHLORURE DE CARBONE

Nous avons eu l'idée d'employer le tétrachlorure de carbone pour provoquer des altérations vésiculaires parce que, dans le laboratoire de Pathologie Expérimentale du professeur Fiessinger à la Faculté, nous avons eu l'occasion d'observer une cholécystite toxique hémorragique chez un animal mort d'une cirrhose créée par le tétrachlorure de carbone (Observation du lapin 90 rapportée plus loin).

1° Accidents cliniques

Ce corps est, en effet, extrêmement toxique : couramment employé dans l'industrie des vernis, il est également utilisé dans la fabrication de certains extincteurs. Il a pu, accidentellement, donner lieu à des faits mortels ou très graves. Nous ne retiendrons que les observations relatant des manifestations hépatiques ; ce sont d'ailleurs les plus fréquentes.

Elles apparaissent presque toujours à la suite d'ingestion.

Tels sont les deux cas mortels décrits par Phelps et Hu.

Le premier cas concerne une fillette de 5 ans $1/2$ qui avait pris 1 cc. de CCl_4 et, deux heures plus tard, du sulfate de magnésie. Elle mourut en deux jours après avoir présenté de l'agitation, du délire, des vomissements bilieux et des convulsions. A l'examen des organes, on ne trouva, comme seule lésion, que des foyers de nécrose au centre des lobules hépatiques.

Le second cas est celui d'un homme de 46 ans qui absorba 3 cc. de tétrachlorure dans une solution de 15 grammes de sulfate de magnésie. Il mourut au bout de 40 heures. Outre la nécrose du foie, on trouva, dans les glandes surrénales, des cellules nécrosées dans la portion interne de la zone fasciculée et de la zone réticulée.

Pour Jeulain, les lésions rénales dans l'intoxication tétrachlorocarbonée constituent le phénomène principal et dominent nettement l'ensemble morbide ; il pose la question de savoir s'il s'agit d'altérations primitives, c'est-à-dire provoquées par l'action directe de la substance toxique sur le parenchyme rénal ou encore de phénomènes secondaires aux lésions hépatiques.

Récemment, Winfield, L. Butsch a observé une véritable hépatite scléreuse chez un homme de 54 ans, employé au nettoyage de vieux appareils téléphoniques avec une solution composée de 60 % de tétrachlorure de carbone et de 40 % de gazoline, dans un local mal ventilé. Au bout de deux mois, il avait eu des étourdissements, puis une période de diarrhée incoercible et, progressivement, son abdomen avait augmenté de volume ; d'autres ouvriers, employés au même travail, avaient, en même temps, présenté des troubles analogues.

A l'examen, on note une ascite assez abondante avec circulation collatérale ; en raison du volume de cette ascite, le foie et la rate ne peuvent être perçus.

Un régime sans viande et riche en glucides amène une amélioration progressive, une rétrocession de l'ascite, qui permet de palper le foie : on le trouve augmenté et débordant de quatre centimètres le rebord costal. Ultérieurement, l'amélioration s'accroît et le foie reprend son volume normal. La lipémie qui était de 1425 est revenue à 497 milligrammes pour cent centimètres cubes.

Cependant, chez l'homme, l'absorption de tétrachlorure de carbone comme antihelminthique, à de 2 ou 3 cc., en capsules de gélatine dures, ne provoque aucun symptôme objectif. On observe tout au plus un léger vertige passager

ou un mal de tête transitoire, parfois une sensation de brûlure à l'estomac. Les malaises plus graves, tels que nausées, vomissements, irrégularités du pouls et délire, ne s'observent qu'à la suite de doses trop fortes.

Dans un but expérimental, Hall absorba 3 cc. de tétrachlorure de carbone en capsules dures, trois heures après un léger repas. Il ne ressentit qu'une brûlure gastrique passagère ; le pouls s'accéléra légèrement : la tension artérielle ne fut pas modifiée.

C. N. Leach, de Manille, administra 12 cc. de tétrachlorure de carbone à un condamné à mort qui fut exécuté 22 jours plus tard ; aucun trouble pathologique ne fut noté, mais, à l'autopsie, on constata une nécrose du foie analogue à celle que l'on observe à la suite de certaines nécroses chloroformiques.

2° Observations expérimentales

Chez l'animal, les expériences ont été assez nombreuses.

Hall, en 1924, a mis en évidence l'extrême variabilité de la tolérance selon les espèces ; c'est ainsi que les doses tolérées par kilogr. d'animal sont les suivantes :

Chiens . . .	16 cc.
Chats . .	8 cc.
Porcs. . .	1 à 3 cc.
Singes . .	6 cc.
Lapins . .	5 cc.

Le produit, dans tous les cas, fut ingurgité au moyen d'une sonde œsophagienne.

L'auteur attribue la faible tolérance chez le porc au fait que, très souvent, cet animal est atteint de cirrhose hépatique et qu'il y aurait ainsi corrélation entre la dose maximale et l'état du foie.

En 1926, Lamson et Wing ont étudié l'action toxique du produit chez le chien.

Chez 35 chiens, ils donnèrent de 100 à 500 fois la dose thé-

rapeutique sans observer de symptôme pathologique précis ; seul un chien mourut.

Cependant, en étudiant la fonction hépatique au moyen du test à la phénolphtaléine, les auteurs ont pu mettre en évidence des troubles fonctionnels hépatiques, en l'absence de tout symptôme clinique, avec des doses de 4 cc. par kilogramme.

Les mêmes auteurs confirment, d'autre part, les résultats de Hall et Shillinger, à savoir que le tétrachlorure de carbone est très toxique pour les lapins ; donné par la bouche, il détermine la mort après des doses variant de 4 à 5 cc.

Phelps, à la suite d'expériences sur des lapins auxquels il fit absorber des doses de tétrachlorure de carbone trois à douze fois supérieures à la dose thérapeutique, estime que la nécrose centrale du foie est caractéristique de l'intoxication. Pour Lamson et Wing, l'administration du tétrachlorure de carbone est plus toxique si l'on fait ingérer auparavant des substances grasses digestibles, telles que l'huile d'olives ou la crème de lait.

Récemment, A. M. Lacquet administre, à l'aide d'un tube stomacal, 0,25 centimètres cubes de tétrachlorure de carbone à des rats pesant de 150 à 200 grammes ; il obtient une nécrose et une dégénérescence typiques du foie.

En répétant les doses, il aboutit à une cirrhose typique. A l'opposé, avec une dose unique, le maximum des lésions s'observe après 24 h. ; en une semaine, le foie est complètement régénéré.

Si l'on opère dans les mêmes conditions, mais en concurrence avec l'hépatectomie partielle, on se rend compte que les résultats sont différents selon le délai qui existe entre la mutilation et l'atteinte toxique : si celle-ci précède l'hépatectomie, la guérison est considérablement retardée ; si l'administration de tétrachlorure n'est faite que deux à quatre semaines après l'hépatectomie, le retour à l'état normal est plus rapide, comme si le foie en voie de régénération avait acquis une plus grande résistance vis-à-vis de l'agression toxique ; enfin, lorsque ce délai atteint deux mois, les résultats sont

sensiblement analogues à ceux que l'on obtient avec le foie normal.

Aucune de ces observations, cliniques ou expérimentales, ne comporte une étude de la vésicule biliaire.

3° Doses et mode d'administration du toxique au cours de nos expériences

Nos expériences ont porté sur le lapin soumis à un régime normal. Le toxique fut administré par voie buccale. Les doses ont été, comme on le verra, de beaucoup supérieures à celles rapportées par Hall.

Il semble que le lapin, lors des premières absorptions, présente une véritable intolérance qui se traduit par des cris, de l'agitation, voire même de véritables convulsions; puis, au bout d'un temps variable, les mêmes doses sont mieux supportées et même ne déterminent aucun trouble.

Nous avons intoxiqué plusieurs animaux; nous ne rapporterons que les expériences où l'animal a été sacrifié. En effet, les expériences spontanément mortelles n'ont pas permis un prélèvement suffisamment immédiat pour que ne se produisent déjà des altérations cadavériques de la muqueuse vésiculaire.

4° Résultats de nos expériences

Expérience n° 1. — Lapin 1, 3 kgs.

Reçoit, par voie buccale, le tétrachlorure de carbone aux doses suivantes.

22, 23 juin : 1 cc.

24, 26, 27 juin : 2 cc.; l'administration de cette dose est suivie, quelques secondes après l'absorption, de cris puis de convulsions avec émission d'urines.

28 juin : 3 cc. (mêmes phénomènes);

29, 30 juin : 1 cc. (mêmes phénomènes);

1^{er}, 3, 4, 5 juillet : 1 cc. (légère agitation);

10, 17, 24 juillet ; 3, 10 août : 1 cc. (aucun phénomène fonctionnel).

Dose totale du toxique absorbé : 22 cc.

Poids de l'animal le 12 août : 2 kg. 750.

Autopsie. — Le 12 août, l'animal est sacrifié par choc occipital ; les organes sont prélevés immédiatement et placés dans des flacons contenant du formol salé.

La vésicule, macroscopiquement normale, est gonflée et remplie de bile noirâtre. Le foie est petit ; la capsule est légèrement plissée ; la surface de section est jaune-chamois.

Examen histologique :

Foie. — Nécrose très marquée centro-lobulaire et au voisinage de l'espace-porte ; dégénérescence graisseuse indubitable, à prédominance centro-lobulaire ; œdème péri-portal.

Les canalicules biliaires ont un calibre sensiblement normal, mais le tissu collagène péri-canaliculaire est notablement épaissi.

Vésicule. — La paroi est conservée mais semble présenter quelques altérations.

La tunique externe et sous-péritonéale présente un segment qui semble normal mais, dans l'autre cadran, on voit d'importantes lésions. L'épaisseur est considérablement augmentée ; le tissu collagène est dissocié par de l'œdème et les cellules conjonctives prennent un aspect rameux volumineux ; en outre, elles sont plus nombreuses que sur le segment normal.

Dans le même cadran lésé, existent de très volumineuses cavités qui sont probablement des lymphatiques dilatés.

Les muscles de la sous-muqueuse sont dissociés par un œdème important qui s'accompagne des mêmes modifications des cellules conjonctives ; les vaisseaux ne présentent pas de lésions inflammatoires, mais ils sont très dilatés.

Les petites papilles sous-muqueuses présentent deux sortes de modifications :

— les unes consistent en un œdème extraordinaire qui



FIG. 8. — *Cholecystite expérimentale par le tétrachlorure de carbone*
(Lapin 1)

a) Epithélium : pycnose du noyau ; aspect trouble du protoplasme qui se rétracte ; fissures intercellulaires.

b) Chorion : tissu collagène dissocié par de l'œdème ; nombreuses petites cellules rondes ; tuméfaction des histiocytes

c) Vaisseau gorgé de globules rouges.

d) Dissociation des fibres musculaires.

donne un aspect réticulé au tissu conjonctif sur les mailles duquel s'insèrent quelques volumineux histiocytes. Au fort grossissement, on voit de nombreuses cellules mononucléaires (lymphocytes, plasmocytes, moyens monos et des cellules allongées du type fibroblastique) ;

— les autres consistent en congestion des vaisseaux qui sont gorgés de globules rouges et entourés d'une véritable couronne d'histiocytes.

Les cellules de la muqueuse sont uniformément lésées ; ce n'est qu'en de très rares régions qu'on constate un épithélium normal. Dans l'ensemble, le protoplasme granuleux, le noyau foncé et aplati, les fissures intercellulaires témoignent d'un processus important de dégénérescence. Dans quelques replis existe une légère infiltration cellulaire.

Expérience n° 2. — Lapin 4, 3 kilogs.

Reçoit, par voie buccale, le tétrachlorure de carbone aux doses suivantes :

1 cc. $\frac{1}{2}$ le 5 octobre,
1 cc. $\frac{1}{2}$ le 6 octobre,
1 cc. $\frac{1}{2}$ le 7 octobre à 10 h. 30.

A 16 h., l'animal est anesthésié à l'éther ; on prélève la vésicule — qui est macroscopiquement normale — et un segment du parenchyme hépatique dans la région périvésiculaire.

Examen histologique :

Foie. — Dégénérescence diffuse avec cellules granuleuses au voisinage de l'espace-porte ; grandes cellules claires à noyaux pycnotiques dans la région moyenne

Belle cirrhose extensive et cicatricielle de l'espace porte.

Vésicule. — La paroi vésiculaire semble normale, avec des muscles tassés les uns contre les autres et un tissu conjonctif de densité moyenne. En un point cependant, on note un léger œdème dissociant le tissu conjonctif entre les muscles et la muqueuse.

Il n'existe ni congestion des vaisseaux, ni hyperplasie des histiocytes comme dans le cas n° 1.

Expérience n° 3. — Lapin 36 — 2 kilogs 800.

Cet animal a été maintenu en intoxication pendant 7 mois, du 28 juin 1933 au 28 janvier 1934 ; ce long laps de temps a permis l'absorption de 32 centimètres cubes de tétrachlorure de carbone. Les 8 premiers centimètres cubes ont été donnés à raison de 1 cc. par jour. Au 4^e cc., on observa une crise convulsive : immédiatement après l'absorption, l'animal se mit en boule et demeura immobile pendant quelques secondes, les oreilles pendantes, puis apparurent des convulsions généralisées qui durèrent 40 secondes. Une phase de torpeur leur fit suite et, pendant quelques minutes, l'animal présenta une parésie des pattes postérieures.

A partir du 10 juillet, l'animal reçut, toujours par ingestion, chaque semaine, un centimètre cube de tétrachlorure de carbone.

Il fut sacrifié le 28 janvier.

Foie. — On constate autour des espaces-portes une infiltration de petites cellules rondes. Il existe une prolifération des cellules du tissu conjonctif, avec densification de la substance fondamentale et transformation en collagène.

Les mêmes phénomènes sont ébauchés autour des veines sus-hépatiques.

Les cellules hépatiques sont en pleine dégénérescence graisseuse ; celle-ci est discrète autour des espaces-portes, mais, partout ailleurs, les cellules présentent des figures de dégénérescence homogène atrophique, avec pycnose du noyau, clarification protoplasmique ou surcharge graisseuse.

Les cellules de Küppfer sont bien visibles. Les canalicules biliaires ne sont pas sensiblement augmentés de volume.

Au total : lésions dégénératives du foie ; cirrhose débutante.

Vésicule. 1 — Au niveau de la séreuse, on constate une densification de la substance fondamentale, de la néovascularisation, la multiplication des cellules fixes (fibroblastes) et

mobiles (lymphocytes, plasmocytes, mononucléaires) du tissu conjonctif.

2. La musculouse est épaissie ; les fibres musculaires sont réparties en une couche deux fois plus importante qu'à l'état normal ; elles sont dissociées et séparées les unes des autres par un œdème très accentué.

3. Le chorion est plutôt petit, mais les vaisseaux sont à la fois plus nombreux et plus dilatés que normalement.

4. Les lésions épithéliales sont nettes.

Au niveau de la base des franges et dans le fond des culs-de-sac limités par leurs bases d'implantation, les cellules sont séparées les unes des autres par des fissures claires. Chaque cellule est incontestablement lésée ; leur protoplasme est comme rétracté ; leur noyau est flou, foncé et aplati transversalement.

De plus, quelques cellules rondes paraissant venir du chorion s'introduisent entre les cellules de l'épithélium.

Par ailleurs, les franges elles-mêmes sont très atteintes ; on retrouve en de nombreux points l'aspect pycnotique du noyau et la rétraction du protoplasme des cellules (Cf. fig. 8).

Lapin 90. — A reçu le tétrachlorure de carbone en ingestion, pendant trois mois, aux doses suivantes :

le 18 février.	. . .	1 cc.
24 »	. . .	1 cc.
2 mars	. . .	1 cc.
9 »	. . .	1 cc.
17 »	. . .	1 cc.
3 avril	. . .	1 cc.
26 »	. . .	1 cc. 1/2
29 »	. . .	1 cc.
5 mai.	. . .	1 cc.
11 »	. . .	1 cc.
20 »	. . .	1 cc.

Le 26 avril et le 11 mai, on observa une crise convulsive avec une phase clonique de 5 secondes environ, s'accompagnant de cris et suivie de somnolence.

L'animal fut sacrifié le 23 mai ; on constata une distension considérable de la vésicule par un hématome.

Examen histologique :

Foie. — Dégénérescence granuleuse diffuse avec, au centre du lobule, de grandes cellules claires à noyau pycnotique, légère sclérose de charpente périportale et sus-hépatique.

Vésicule. — La séreuse est normale, mais la musculuse présente un épaississement scléreux considérable, avec augmentation des fibrilles élastiques. On note dans le chorion quelques zones de légère infiltration leucocytaire. Mais surtout, on constate un processus congestif net de toute la région interne, avec perte du revêtement épithélial et dilatation des vaisseaux.

VI. — LES ALTÉRATIONS VÉSICULAIRES OBTENUES PAR INTOXICATION A L'HUILE CHLOROFORMÉE

Dans une dernière série d'expériences, nous avons obtenu des altérations vésiculaires chez deux lapins intoxiqués par l'huile chloroformée. Cette substance fut souvent employée dans des expériences classiques, pour obtenir des cirrhoses du foie.

Nous avons observé celles-ci, mais surtout nous avons constaté, sur nos coupes de vésicules biliaires, des altérations assez spéciales.

Expériences

Deux lapins (96-42-47) ont reçu tous les deux jours, pendant deux mois, par ingestion, un mélange contenant un demi-centimètre cube de chloroforme du Codex dans deux centimètres cubes d'huile d'olive.

L'un de ces animaux fut sacrifié au bout de 3 mois ; il avait reçu, à cette date (du 4 août au 30 octobre), 15 cc. de chloroforme ; son poids n'avait pas varié pendant toute la durée de l'expérimentation.

L'autre animal fut intoxiqué avec les mêmes doses pendant la même période (du 4 août au 30 octobre) ; il reçut ensuite des doses espacées si bien que, le 16 janvier, lorsqu'il fut sacrifié, il avait reçu 20 cc. de chloroforme ; son poids de 3 kg. 100, au début de l'expérience, était de 2 kg. 800 à la fin.

RÉSULTATS.

Ils furent comparables dans les deux cas.

Foie. — Macroscopiquement volumineux et dur à la coupe ; teinte rousse typique.

— Histologiquement, cirrhose annulaire typique.

Vésicule. — 1. — La séreuse est épaissie ; sur les coupes au vert lumière, on voit bien l'augmentation de la substance fondamentale.

2. — La musculouse est dissocinée par l'œdème séparant les unes des autres les fibres lisses ; l'épaisseur de cette couche est donc, elle aussi, notablement augmentée.

3. — Le chorion est très œdématisé ; au milieu de l'œdème, on voit de nombreux histiocytes dont certains se trouvent en bordure de la couche épithéliale.

4. — L'épithélium est très lésé. A la base d'implantation et sur les parois latérales des franges, on voit des cellules qui, par suite de leur rétraction, sont séparées par de petites fissures ; le protoplasme en est plus foncé ; surtout le noyau est pycnotique et aplati transversalement.

Ces lésions sont visibles sur presque toute la totalité des franges épithéliales.

II. — INTERPRÉTATION GLOBALE DES RÉSULTATS HISTOLOGIQUES DE NOS EXPÉRIENCES

De la lecture de nos coupes, il nous a semblé que se dégageaient quelques caractères communs permettant d'individualiser histologiquement les cholécystites toxiques.

Nous les exposerons en quelques mots. Il nous faut étudier tout d'abord les lésions du foie : elles nous ont paru indispensables à rechercher, car elles nous ont servi, en quelque sorte, de témoins de traversée du toxique.

Puis, nous grouperons les résultats des interprétations des altérations du cholécyste.

I. — Les lésions du foie

L'étude de nos coupes nous a permis de ranger nos conclusions à côté de celles qui ont été faites précédemment lors d'expérimentations toxiques diverses et en particulier à côté des résultats obtenus par Guy Albot dans les laboratoires du P^r Fiessinger et du P^r Roussy.

Nous rappellerons que cet auteur a superposé le fonctionnement du lobule hépatique, réagissant vis-à-vis des agressions toxiques, au comportement du lobe hépatique dans les fonctions de digestion.

Noël, de Lyon, a montré que, lors des fonctions de digestion, le lobule hépatique fonctionne de la périphérie vers le centre. Etudiant le chondriome hépatique, il a distingué dans le lobule hépatique trois zones : la zone périportale ou

zone de fonctionnement permanent ; la zone moyenne qui est en fonctionnement variable suivant le moment de la digestion ; enfin, la zone péri-sus-hépatique ou zone de repos permanent ; cette dernière zone est, de plus, une zone de suppléance qui entre en activité élaboratrice digestive lorsque les régions périphériques détruites sont incapables d'assurer leurs fonctions.

Dans l'étude des réactions pathologiques du lobule hépatique aux intoxications, on voit le lobule hépatique fonctionner de la périphérie vers le centre et se manifester la capacité de suppléance de la zone péri-sus-hépatique. La réaction inflammatoire du lobule poursuit son évolution morphologique en plusieurs stades.

Au stade initial, on observe des lésions périportales : dilatation des capillaires, clarification et homogénéisation des cellules, ébauche de sclérose sur lesquelles ont insisté Noël Fiessinger puis Noël et Rossier, J.-F. Martin.

Le deuxième stade est caractérisé par une diffusion des lésions. La prolongation des expériences fait apparaître des réactions généralisées d'hyperergie généralisée des cellules du lobule et par la réticulose fibrillaire ; celle-ci n'est que l'hyperplasie pathologique du réseau normal de réticuline. Dans cette réaction généralisée de tout le lobule, il faut voir le témoignage de la diffusion de l'irritation tissulaire et de l'effort fait pour suppléer aux lésions cytologiques initiales.

Dans les stades ultérieurs, on voit — à mesure que l'intoxication progresse — les cellules présenter des altérations dégénératives. Ces lésions de dégénérescence sont inégalement réparties selon le processus de l'« asymétrie lésionnelle » décrit par Noël Fiessinger : c'est ainsi qu'elles prédominent dans la zone centro-lobulaire, point de moindre résistance du lobule, ou bien sont disséminées au hasard dans tout le lobule.

Mais la suppléance fonctionnelle du centro-lobule intervient, et il faut en tenir compte dans l'interprétation des coupes. C'est ainsi que Guy Albot considère que les lésions périportales observées au cours des stades initiaux de l'in-

flammation hépatique doivent être considérées comme des aspects tout initiaux, communs à toutes les agressions du foie, même les plus minimales, alors que, à partir du stade d'hyperergie lobulaire généralisée, les lésions doivent être rattachées à l'hépatite diffuse.

De l'étude de nos coupes, nous avons pu déduire un certain nombre de caractères généraux que nous envisagerons successivement à propos des éléments parenchymateux et à propos des éléments mésenchymateux.

1^o ETUDE DES ÉLÉMENTS PARENCHYMATEUX.

Dans toutes nos coupes et quel que soit le toxique employé, nous avons observé le processus de clarification cellulaire généralisée.

A un faible grossissement, les cellules hépatiques apparaissent gonflées et claires.

A de plus forts grossissements, chaque cellule se montre sous un aspect arrondi, parfois polyédrique, souvent comme soufflé. Le noyau est tantôt volumineux et clair, tantôt en voie de pycnose ; le chondriome y est peu visible et, en tous cas, peu abondant.

De plus, certaines cellules présentent, par places, des lésions de dégénérescence.

Tantôt il s'agit de dégénérescence homogène atrophique, de cytolysse simple. Les cellules sont foncées et diminuées de volume dans de véritables plages. Sur certaines coupes, on peut voir le passage du processus de clarification cellulaire au processus d'homogénéisation atrophique. On peut ainsi distinguer le protoplasme homogène et basophile de certaines régions et, en un autre point, la condensation granuleuse.

Un tel aspect est réalisé au maximum sur nos coupes d'animaux intoxiqués par les sels d'or. Les cellules hépatiques sont dissociées les unes des autres ; elles paraissent comme nageant dans les mailles trop lâches du réseau de réticuline qui est anormalement visible. Il s'agit vraiment de la dislocation trabéculaire de Hanot.

Nous insisterons peu sur les aspects de dégénérescence graisseuse observée de façon localisée (animaux intoxiqués par le tétraïode) ou massive (animaux intoxiqués par le tétrachlorure de carbone et l'huile chloroformée). La pycnose du noyau témoigne qu'il ne s'agit pas seulement d'un simple processus de surcharge, mais bien d'une lésion dégénérative.

2° ETUDE DES ÉLÉMENTS MÉSENCHYMATEUX.

Sur un grand nombre de coupes, mais surtout sur les coupes d'animaux qui ont été intoxiqués longtemps, on voit un épaississement et une hyperplasie diffuse de toutes les fibrilles de réticuline des lobules : fibrilles en treillis d'Oppel ou fibres grillagées. Pour Noël Fiessinger et son école, dans cet épaississement, il faut voir à la fois augmentation de la fibrille réticulée normale, préexistante et néoformation fibrillaire.

Il ne s'agit ici que de réticulose, c'est-à-dire simple modification quantitative de réticuline.

Sur certaines de nos coupes, en particulier sur les coupes d'animaux intoxiqués avec l'huile chloroformée, ce processus de réticulose simple est remplacé par un processus de sclérose ; il y a en effet néoformation d'un véritable tissu conjonctif constitué non seulement de fibres collagènes, mais aussi de cellules fibroblastiques et de néo-vaisseaux.

Il faut ici remarquer que nous expérimentions dans ce cas avec un toxique léger et dilué, ce qui nous a permis de prolonger l'intoxication pendant près de six mois.

Sur nos coupes, on voit ici les lésions habituelles des cirrhoses : dégénérescence cellulaire avec pycnose du noyau au voisinage de l'espace-porte ; sclérose péri-portale à infiltration plus ou moins prolongée vers le centre du lobule.

En même temps, sur toutes nos coupes, nous observons l'augmentation de volume des cellules de Küppfer et, dans quelques cas (animaux intoxiqués par la synthaline), des manifestations œdémateuses dissociant les fibres collagènes et assez semblables aux lésions d'hépatite séreuse de Rössle ;

on voit un exsudat entre les travées de cellules hépatiques et les parois des capillaires.

L'atteinte hépatique, décelée par les coupes histologiques, est due certainement aux toxiques : c'est une hépatite toxique.

La constance, pour ainsi dire obligatoire, ne fait que vérifier les travaux de Graham, de Mac Carthy et Jackson, de Tierze et Winckler, de Flint, de Koster et les études récentes de P. Harvier et J. Caroli. Ces auteurs ont mis, en effet, parfaitement en évidence, par l'étude de biopsies faites au cours même des interventions chirurgicales, l'existence d'une hépatite satellite de toutes les inflammations vésiculaires, qu'elles soient ou non calculeuses.

II. — Les lésions de la vésicule

Nous avons étudié, à propos de chacun de nos cas, les lésions histologiques des vésicules biliaires expérimentales. Nous en résumerons les caractères essentiels tels qu'ils se dégagent de la lecture de nos coupes.

1° L'ÉPITHÉLIUM présente des lésions importantes qu'il importe d'interpréter avec prudence en raison de sa fragilité très spéciale.

Nous avons dit la nécessité de considérer comme infidèles les lésions d'« abrasion de la frange. La desquamation du sommet des villosités peut se retrouver, comme nous l'avons vu, sur des vésicules normales.

Mais plus intéressantes, parce que pathologiques, sont deux types de lésions :

a) Le premier type consiste en cytolyse complète des cellules épithéliales qui se transforment, selon les cas, en une substance amorphe ou granuleuse.

Cette dégénérescence cellulaire occupe non plus le sommet de la frange, mais ses parties latérales. Ce fait permet de la considérer comme pathologique.

b) Le deuxième type lésionnel est très spécial : il s'observe à la base des franges et dans le fond des culs-de-sac limités

par leurs bases d'implantation. A ce niveau, les cellules sont séparées les unes des autres par des fissures claires. Chaque cellule est incontestablement lésée : le protoplasme en est comme rétracté ; le noyau est homogène, foncé, atrophique ou aplati transversalement, présentant tous les caractères de la pycnose. Il n'est pas exceptionnel de voir quelques cellules rondes paraissant venir du chorion et qui s'introduisent entre les cellules de l'épithélium.

Nous noterons enfin quelques caractères négatifs ; nous n'avons jamais observé d'arborescence des villosités, ainsi qu'il est fréquent de le constater dans les cholécystites calculieuses ; ou d'ulcérations épithéliales, comme on en remarque dans les processus infectieux vésiculaires.

2° LE CHORION est parfois simplement œdémateux. Bien souvent, il est infiltré de cellules embryonnaires qui sont disséminées ou plus fréquemment groupées en amas. Dans la première éventualité, le tissu collagène est dissocié par de l'œdème ; les histiocytes paraissent à la fois tuméfiés et plus nombreux que normalement (Cf. fig. 8).

Dans la deuxième éventualité, le chorion présente une densification nette du tissu conjonctif ; on voit de nombreuses cellules rondes et un aspect foncé des cellules mésenchymateuses qui paraissent hypertrophiées.

Jamais nous n'avons observé de petits abcès ou d'infiltrations diffuses de polynucléaires.

3° LA MUSCLEUSE paraît sur nos coupes notablement augmentée d'épaisseur. Il nous a paru qu'il ne s'agissait que rarement d'hypertrophie des fibres musculaires ; bien au contraire, les fibres paraissent dissociées les unes des autres par un œdème plus ou moins accentué, mais constant.

On retrouve encore, au niveau de cette couche, des cellules embryonnaires disséminées ou en amas.

4° LA SÉREUSE, en général, est peu modifiée ; à peine est-il possible de noter parfois un léger épaississement.

5° LES VAISSEAUX, sur toutes nos coupes, sont dilatés et gorgés de globules rouges. Parfois même, la congestion vasculaire est si accentuée qu'il se produit au niveau du chorion

et de la couche musculieuse de petites hémorragies interstitielles.

Au total, la lésion dominante, constamment retrouvée à la lecture de nos coupes, est caractérisée par de l'œdème particulièrement marqué au niveau du chorion. Il est curieux de rapprocher nos constatations des observations de H. Eppinger, J. Faltitschek, H. Kaunitz et H. Popper. Ces auteurs, dans un travail récent, rapportent la description de lésions vésiculaires toxiques obtenues chez le chien par l'allyle et caractérisées par un œdème qu'ils décrivent de la façon suivante : « Après une dose mortelle de formiate d'allyle, la vésicule biliaire se trouve surélevée de la surface du foie par une couche de tissu conjonctif œdématisé épaisse de 4 mm. et développée du fond jusqu'au col. »

Les parois de la vésicule qui n'adhèrent pas au foie sont moins nettement gonflées mais souvent toute la vésicule est augmentée de volume.

Au point de vue histologique on observe les aspects suivants : le lit de la vésicule est formé par un réseau lâche de tissu collagène qui enserme des amas d'albumines coagulées pouvant donner parfois la réaction de la fibrine ; les vaisseaux lymphatiques sont augmentés de volume ; il existe de petites hémorragies dans la région juxta-hépatique.

L'œdème se limite à la tunique sous-séreuse riche en nerfs et en vaisseaux. Les couches internes de la muqueuse restent indemnes ».

Ces lésions sont donc bien différentes de celles que nous avons décrites et qui comportent toujours à la fois des altérations épithéliales et de l'œdème du chorion. Mais le mécanisme de cet œdème pour H. Eppinger et ses collaborateurs est très curieux. Se basant sur les travaux de Sudler et Nakashina établissant l'existence de voies de communications entre les lymphatiques de la vésicule biliaire et les lymphatiques du foie, Eppinger considère l'œdème de la vésicule comme la conséquence d'un œdème hépatique toxique. Il déclare que le lit de la vésicule biliaire se comporte comme

« une sorte de manomètre du système lymphatique du foie ». Il affirme avoir observé cet œdème à l'autopsie de malades atteints d'urémie, d'éclampsie et de cirrhose en coupant la vésicule perpendiculairement à son axe avec la portion de parenchyme hépatique avoisinant ; dans ces cas les lésions histologiques consistaient, comme dans les intoxications expérimentales, en un œdème hépatique toxique associé à un œdème toxique vésiculaire.

Bien qu'employant la même méthode de prélèvement, nous n'avons jamais noté de pareilles lésions chez l'homme ou chez l'animal.

Cet œdème toxique de la sous-séreuse, responsable, pour Eppinger, des douleurs vésiculaires observées en clinique, amène cet auteur à une pathogénie lésionnelle très différente de la nôtre.

Pour cet auteur, en effet, le « passage des albumines du sérum vers des espaces où normalement on ne les constate pas », est le phénomène important et primordial de l'inflammation. L'infiltration séreuse précède la congestion des vaisseaux. Après un temps plus ou moins long, ces albumines seraient même capables de se transformer en tissu collagène.

Nous ne faisons que rapporter cette théorie qui s'écarte peut-être un peu de la simple interprétation des faits mais qui s'accorde avec nos constatations pour affirmer l'importance de l'œdème de la sous-séreuse dans les lésions toxiques de la vésicule biliaire.

CONCLUSIONS

L'élimination de substances toxiques est capable de créer des lésions de la vésicule biliaire, comme le prouvent l'expérimentation et la clinique.

I. — *La physiologie* montre la participation du cholécyste dans la fonction d'élimination des voies biliaires.

Parmi les substances constituant de la bile, certaines sont rejetées sans modification appréciable mais d'autres sont concentrées lors de leur séjour dans la vésicule ou résorbées directement à travers sa paroi.

Ce processus fonctionne normalement pour les produits de désintégration du métabolisme alimentaire amenés au foie par la circulation portale et pour les éléments d'origine diverse contenus dans le sang de la circulation générale.

Le même mécanisme se retrouve pour certaines substances dont l'élimination biliaire élective permet une étude rigoureuse.

Or l'histo-physiologie de la vésicule prouve l'extrême fragilité de son épithélium.

L'élimination des substances toxiques doit, par conséquent, s'y manifester par des lésions anatomo-pathologiques.

II. — *La clinique* apporte des argument de deux ordres.

Les premiers concernent les résultats négatifs de nombreuses recherches bactériologiques pratiquées sur des vésicules extirpées chirurgicalement sur le diagnostic de cholécystites.

Alors que l'étude histologique des coupes montre l'exis-

tence de lésions importantes, la bactériologie est souvent impuissante à mettre en cause une infection microbienne.

Les autres arguments englobent de nombreuses observations de réactions vésiculaires déclanchées par des substances toxiques, exogènes ou endogènes.

Ces réactions peuvent être aiguës et transitoires ; elles sont alors bénignes.

Elles peuvent être suraiguës et mortelles.

Elles sont le plus souvent chroniques.

III. — *L'expérimentation* nous a permis de réaliser des cholécystites toxiques chez l'animal.

Sous l'influence de la tétraïodphénolphtaléine, des sels d'or de l'éosinate de césium, de la synthaline, du tétrachlorure de carbone, de l'huile chloroformée, nous avons obtenu des lésions très spéciales caractérisées par la dégénérescence amorphe ou granuleuse des cellules épithéliales, l'œdème du chorion, la congestion des vaisseaux, la dissociation des faisceaux musculaires.

Nous n'avons jamais observé, même dans les intoxications prolongées, la formation de calculs ou l'intervention de microbes pathogènes car l'étude bactériologique des parois et de la bile contenue fut toujours négative.

Les altérations des cholécystites toxiques sont bien caractéristiques car elles ne se retrouvent ni dans les processus lithiasiques ni dans les processus infectieux.

Les cholécystites toxiques sont donc nettement individualisées par l'expérimentation et la clinique.

Vu : *Le Doyen,*
ROUSSY.

Vu : *Le Président,*
N. FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

PREMIÈRE PARTIE

Histo-physiologie de la vésicule biliaire

ANDREWS et HRDINA. — Absorption par la vésicule biliaire (*Am. journ. méd. sciences*, T. CLXXXI, 1931, p. 478).

R. BAUER et A. CHINASSI HAKKI. — Le mucus de la vésicule biliaire (*La Presse médicale*, n° 34, 27 avril 1932, p. 650).

H. CALLEGARI. — Action de quelques excitants neuro-végétatifs et endocriniens sur la contraction de la vésicule biliaire chez l'homme (*Thèse Paris*, 1926).

CARNOT et GAEHLINGER. — Action du chlorure de magnésium et des eaux minérales chlorurées magnésiennes sur la sécrétion des glandes annexes de l'intestin (*C. R. de Soc. de Biol.*, 5 mai 1923, p. 11 29).

J. H. CASCAO DE ANCIAES. — Sur les fonctions d'excrétion de l'épithélium de la vésicule biliaire (*Soc. de Biol. de Lisbonne*, séance du 14 février 1933; in *C. R. de Soc. de Biol.*, T. CXIII, 1933, n° 23, p. 737).

J. H. CASCAO DE ANCIAES. — Sur la fonction des glandes de la muqueuse de la vésicule biliaire (*Soc. de Biol. de Lisbonne*, séance du 14 février 1933; in *C. R. de Soc. de Biol.*, t. CXIII, 1933, n° 23, p. 735).

Et. CHABROL et MAXIMIN. — Recherches expérimentales sur les cholagogues administrés par voie veineuse (*Presse médicale*, 22 mai 1929).

Et. CHABROL et CHARONNAT. — La revision du chapitre des cholagogues (*Paris médical*, 7 décembre 1929).

Et. CHABROL, R. CHARONNAT, M. CACHIN et J. COTTET. — Le chlore de la bile vésiculaire dans l'ictère catarral (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 9 décembre 1933).

Et. CHABROL, R. CHARONNAT, M. CACHIN et J. COTTET. — Le chlore biliaire (*La Presse médicale*, n° 85, 24 octobre 1934).

CHIRAY et PAVEL. — La vésicule biliaire, Masson, Paris, 1927, p. 1660).

CHIRAY et PAVEL. — Physiologie de la vésicule biliaire (*Traité de Physiologie normale et pathol.*, vol. III, 1928, p. 310).

CHIRAY et PAVEL. — Comment la vésicule biliaire se remplit et comment elle se vide (*Presse Médicale*, n° 19, 7 mars 1928, p. 289).

M. CHIRAY et F. THIEBAUT. — *Les fonctions hépato biliaires*, Masson édit., 1930.

M. CHIRAY et PAVEL. — La conception dualiste de l'appareil hépato-vésiculaire (*Paris médical*, 8 mars 1930, p. 228).

M. CHIRAY, A. MARCOTTE et L. CUNY. — Le syndrome humoral de la lithias biliaire (*La Presse médicale*, n° 98, 7 décembre 1932, p. 1838).

M. CHIRAY et J. HESSE. — Le rôle de la vésicule dans la sécrétion de la cholestérine biliaire (*La Presse médicale*, n° 77, 24 septembre 1932, p. 1445).

M. CHIRAY, A. MARCOTTE, R. LE CANUET et P. FIRMIN. — Variations du calcium sanguin et du calcium biliaire chez l'homme sous l'influence des injections de gluconate de calcium et d'extrait parathyroïdien (calcémie et calcibilie provoquées) (*La Presse méd.*, n° 104, 30 décembre 1933, p. 2109).

A. DAUGUET. — Etude sur la physiologie de la bile (*Thèse Paris*, 1907).

P. DELBET et BRETEAU. — De l'élimination du magnésium dans la bile (*C. R. de l'Acad. de Méd.*, 2 juin 1931).

Noël FIESSINGER. — Physio-pathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme (Masson, Paris, 1934).

FOWWEATHER et COLLINSON. — *British journ. of surg.*, t. XIV, 1927, p. 583-606).

E. GLEY. — *Traité de Physiologie*, t. I, p. 224 (Baillière, Paris, 1924).

R. DE GRAILLY, GUGLIEMI et MANDILLON. — Du mode d'évacuation de la vésicule biliaire après ingestion de 100 cc. d'une solution magnésienne à 20 % (*Soc. de Biol. de Bordeaux*, séance du 7 janvier 1930).

R. DE GRAILLY et Ch. WANGERMEZ. — Comparaison des courbes traduisant l'évacuation de la vésicule biliaire après ingestion de corps gras et de 100 cc. d'une solution magnésienne à 20 % (*Soc. de Biol. de Bordeaux*, séance du 7 janvier 1930).

R. DE GRAILLY, P. DERVILLÉE et A. HEBRAUD. — Les données physio-pathologiques modernes sur les liquides duodénaux et la vésicule biliaire ; leurs applications cliniques et thérapeutiques (*Gaz. hebdomadaire des Sc. méd. de Bordeaux*, t. LII ; n° 32 ; 6 septembre 1931).

Bela HALPERT. — Etude morphologique de la vésicule biliaire. Les vrais canaux de Lushka et les sinus de Rokitanssky-Aschoff de la vésicule biliaire humaine (*Bull. from the St-John's Hosp.*, t. XLI, n° 2, août 1927).

F. HENRIJEAN et R. WAUCOMONT. — Les médicaments anti-syphilitiques (Paris, Masson ; 1933).

A. JURISCH. — Les épithéliums de la vésicule biliaire (*Anat. Anz.*, 36, 526, 1926).

R. LE CANUET. — Contribution à l'étude du calcium sanguin et du calcium biliaire (*Thèse*, Paris, 1933).

LÆPER, LEMAIRE et DANY. — Acétylcholine et vésicule biliaire. Communication au Congrès International de la lithiase biliaire (Vichy, 1932).

LÆWI. — Vésicule biliaire et cholestérol. Absorption et sécrétion (*Arch. des Mal. de l'app. digestif et des maladies de la nutrition*, t. XXII, n° 9, 19 novembre 1932).

P. MALLET-Guy et Paul PONTIUS. — Recherches expérimentales sur le transit biliaire normal et pathologique (*Rev. méd. chir. des Mal. du foie, du pancréas et de la rate*, janvier 1933, p. 5).

A. MARCOTTE. — Recherches pharmacodynamiques sur la vésicule biliaire isolée du chien. Etude de l'effet de quelques substances agissant sur le système nerveux végétatif et de l'action de quelques eaux minérales (*Ann. de la Soc. d'Hydrol. et de Climat méd. de France*, 72^e A., n° 8 ; p. 367, 2 mars 1931).

M. MILHAUD. — Les cholagogues. Revue documentaire et critique (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 août 1930, p. 477).

Angelo MIROLLI. — L'hyperthrophie et l'hyperplasie de la tunique musculaire de la vésicule biliaire dans les cholécystites (*Arch. ital. di chirurgia*, t. XXX, fasc. 2, octobre 1931).

W. PFUHL. — La vésicule et les voies biliaires extra-hépatiques (*Handbuch der Mikroskopischen V. 2, Verdauungsapparat* p. 430).

A. POLICARD. — Précis d'Histologie physiologique (Doin, 2^e édit., p. 542).

A. POLICARD. — Sur la vésicule biliaire et ses fonctions essentielles (*Le Foie*, n° 1, 1933 ; p. 13).

F. RAMOND, BORCESSO et ZIZINE. — Etude de quelques cholagogues par la méthode de Meltzer-Lyon (*Bull. et Mém. Soc. Méd. hôp. de Paris*, 1925).

F. RAMOND et J. DIMITRESCO-POPOVICI. — Le facteur duodénal dans le vidage de la vésicule biliaire (*Soc. de Biol.*, 6 février 1932).

SAVY, DELORE et MORELON. — Recherches sur l'élimination biliaire de quelques corps (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 19 mai 1931).

W. J. MERLE SCOTT et LESTER R. WHITAKER. — La fonction expulsive de la vésicule biliaire (*The Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 7 juillet 1928).

F. TREMOLIÈRES, J. E. THIERY et H. FAUCHET. — Etude d'une fistule biliaire chez l'homme (*Revue de Médecine*, n° 8, octobre 1933, p. 509-529).

M. VILLARET et M. L. Justin BESANCON — Crénothérapie des spasmes musculaires lisses *Rapport au XIII^e Congrès intern. d'hydr. climat. et géol. méd.*, Lisbonne 15-23 octobre 1930).

M. VILLARET, L. Justin-BESANCON et A. MARCOTTE. — Technique d'enregistrement des mouvements rythmiques de la vésicule biliaire isolée (*C. R. de Soc. de Biol.*, 13 mars 1931, p. 720).

2^{me} PARTIE

I et II. — Existence de lésions vésiculaires aseptiques et cholécystites toxiques

GUY ALBOT. — La notion d'hépatite diffusé, sa valeur et ses manifestations anatomo-cliniques (*La Science médicale pratique*, 1^{er} janvier 1934, p. 12)

BOIX. — Le foie des dyspeptiques (*Thèse Paris*, 1895).

M. BRULÉ et GARBAN. — Le retentissement hépato-biliaire des infections d'origine intestinale (*Congrès de la colibacillose*, Chatel Guyon, 23 et 24 septembre 1934).

R. BUTMAUX. — Sur l'étude bactériologique des biles humaines prélevées par tubage duodénal dans les subaiguës cholécystites aiguës et (*C. R. Soc. de Biol.*, 1933, p. 202).

P. CARNOT. — Les diarrhées prandiales (*Paris médical*, 2 avril 1921).

G. CARRIÈRE, CL. HURIEZ et T. WILLOQUET. — Les lésions anatomo-pathologiques du foie et du rein au cours des intoxications barbituriques expérimentales traitées ou non par la strychnine (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 16 avril 1934).

G. CARRIÈRE, CL. HURIEZ et P. WILLOQUET. — Le barbiturisme aigu et les antagonismes gardénal-strychnine, coramine, alcool (*Durant*, Lille, 1934).

M. CHIRAY, I. PAVEL et J. LE SAGE. — Diabète et cholécystite (*La Presse médicale*, n° 72, 7 septembre 1932, p. 1365).

H. CLAUDE. — Essai sur les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines (*Thèse Paris*, 1896).

J. DELAPORTE. — Etude de la collabacillose biliaire (*Thèse Paris*, 1932).

DEMANCHE. — L'infection paratyphique des voies biliaires (*Thèse Paris*, 1908).

B. DESPLAS et H. OLIVIER. — Un cas de nécrose œdémateuse aiguë de la vésicule biliaire (*Arch. des mal. App. dig. et des mal. de la nutrit.*, t. XXIV, n° 2, février 1934, p. 198).

H. EDELMANN. — Sur la bactériologie et l'anatomie des vésicules biliaires calculeuses enlevées opératoirement (*Beitr. z. klin. chir* 1928, t. CXLII, p. 73).

EPPINGER, J. FALTITSCHKE, H. KAUNITZ et U. POPPER. — Sur l'inflammation des séreuses (*Klin. Woch.*, 4 août 1934, p. 1105 et 11 août 1934, p. 1137).

G. FAROY, R. DERON et P. DESOILLE. — Les diarrhées secondaires aux lésions hépato-biliaires (*La Presse médicale*, n° 43, 30 mai 1931, p. 793).

NOËL FIESSINGER. — Le comportement de la fonction d'arrêt du foie (*La Presse médicale*, n° 90, 9 novembre 1932, p. 1669).

NOËL FIESSINGER et R. CATTAN. — Les hépatites d'élimination (*La Presse médicale*, n° 50, 24 juin 1933, p. 1009).

NOËL FIESSINGER. — Les ictères toxiques et leur traitement (Maloine, Paris 1913).

M. FRIESLEBEN. — Constatactions bactériologiques sur les vésicules biliaires extirpées (*Munch. med. Woch.*, 13 janvier 1928, p. 81).

FRILD. — Contribution à la bactériologie de la vésicule biliaire (*Arch. Klin. Chir.*, 3 mars 1927, t. CLXIV, fasc. 2., p. 369).

W. HAASE. — Recherche sur le contenu bactériologique des vési-

cules biliaires chirurgicalement extirpées (*Beitr. z. Klin. Chir.*, 29 avril 1931, p. 305).

M. HEITZ-BOYER. — Les bases physio-pathologiques du syndrome entéro-rénal et des syndromes associés (*Ann. de thérapie biolog.*, 15 juin 1934, p. 759).

M. HEITZ-BOYER. — La maladie exentérale (*Rapport au Congrès de la colibacillose et des intoxications intestinales*, Chatel-Guyon, 23 et 24 septembre 1934).

HUNTEMULLER. — Etude bactériologique des lésions inflammatoires de la vésicule biliaire (*Klin. Woch.*, n° 9, 1924, p. 349).

IBOS et LEGRAND DESMONS. — Deux cas de cholécystite chronique non lithiasique sans lésion apparente de la vésicule (*Bull. et Mém. de la Soc. de Chirurgie*, 6 février 1929, p. 181).

JOSSERAND, MALLET-GUY et VACHEZ. — Valeur pratique de la bactériologie de l'épreuve de Meltzer-Lyon (*Lyon méd.*, 1930, CXLV, p. 437).

LEMIERRE et ABRAHI. — Cholécystites et péricholécystites hémato-gènes expérimentales (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 27 juillet 1907).

LIPPMANN. — Le microbisme biliaire normal et pathologique (*Thèse Paris*, 1904).

W. MESTITZ et S. RITLTNER. — De la bactériologie de la bile et de la vésicule biliaire (*Arch. f. Klin. Chir.*, 26 novembre 1928, t. CLIII, p. 145).

H. G. MORENA, C. DURAN et J. TAPIA. — Bactériologie biliaire. Communication au *Congrès international de la lithiase biliaire*, Vichy, 1932).

R.-W. NAUSS, M. LAKE et J.-C. TORREY. — Etude critique du drainage biliaire par la technique de Lyon dans le diagnostic bactériologique des cholécystites (*Journ. of. Lab. and clinic. Med.* (St-Louis), novembre 1931).

A.-C. NICKEL et E. ST.-JUDD. — Etude bactériologique et expérimentale de 300 cas de vésicules biliaires enlevées chirurgicalement (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, t. L. 3 avril 1930).

J. PARAF, J. DELAY et CL. MACREZ. — Les accidents du traitement strychnique de l'intoxication barbiturique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris* ; 1^{er} décembre, 1933, p. 1462).

SEMELAIGNE. — Contribution à l'étude des cholécystites non calculieuses (*Thèse, Paris*, 1922).

S. STULZ et R. BAUER. — Recherches expérimentales sur le rôle possible du suc pancréatique dans la production de certaines cholécystites aiguës (*La Presse méd.*, n° 95, 29 novembre 1933, p. 1928).

A.-L. WILKIE. — La bactériologie de la cholécystite : étude expérimentale et clinique (*Brit. Journ. Surg.*, janvier 1928, n° 1, p. 450).

S. WINGOX. — Les ictères toxiques (*The Lancet*, n° 4, 11 juillet 1931).

III. — Cholécystites toxiques et lithiasie

ABRAMI. — L'infection descendante des voies biliaires (*Thèse Paris*, 1910).

ANDREWS, DOSTAL et HRDINA. — Etiologie des calculs biliaires. Le cholestérol est-il excrété par la muqueuse de la vésicule biliaire (*Arch. of Surgery*, vol XXVI, n° 3, mars 1933).

ANDREWS, DOSTAL, GOFF et HRDINA. — Le mécanisme de la formation des calculs biliaires de cholestérine (*Annals of Surgery*, octobre 1932).

R. BAUER et CHINASSI HAKKI. — Le mucus de la vésicule biliaire (*La Presse méd.*, n° 34, 27 avril 1932, 650).

L. BÉRARD et P. MALLET-GUY. — Chirurgie et lithiasie aseptique de la vésicule biliaire. Lithiasie vésiculaire sans cholécystite (*La Presse méd.*, n° 27, 2 avril 1932, p. 505).

Exploration fonctionnelle des voies biliaires et chirurgie (Masson, édit., 1932).

A. BERGERET et J. DUMONT. — La cholécystite lipoïdique (*La Presse méd.*, n° 12, 9 février 1927, p. 177).

A. BERGERET et J. DUMONT. — La structure et la formation des calculs biliaires (*La Presse méd.*, n° 59, 23 juillet 1930, p. 1002).

A. BERGERET et J. DUMONT. — La préolithiasie biliaire (*La Presse méd.*, n° 101, 17 décembre 1930, p. 1737).

R. BROWN. — Calcification de la vésicule biliaire (*West. Surg. Assoc.*, 4 décembre 1931).

J. CAROLI. — Les hépatites ictérogènes de la lithiasie (*Thèse*, Paris, 1931).

J.-H. CASCAO DE ANCIAS. — Sur la production expérimentale de concrétions biliaires par stase vésiculaire (*Soc. de Biol. de Lisbonne*, séance du 14 février 1933 ; in *C. R. de Soc. de Biol.*, t. CXIII, 1933, n° 23, p. 740).

A. CHAUFFARD. — La lithiasie biliaire (Masson, 1922).

M. CHIRAY et LECLERC. — La cholestérinocholite dans la lithiasie biliaire (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. hóp. de Paris*, 1925, p. 1271).

M. CHIRAY et I. PAVEL. — La calcification de la vésicule biliaire (*La Presse méd.*, n° 94, 22 novembre 1930, p. 1588).

M. CHIRAY, A. MARCOTTE et L. CUNY. — Le syndrome humoral de la lithiase biliaire (*La Presse méd.*, 7 décembre 1932, p. 1837).

H. DUFOUR. — De quelques conditions favorables et défavorables à la production des calculs biliaires (*Communication au Congrès International de la lithiase biliaire*, Vichy, 1932 et *Journ. de éd. de Paris*, 24 novembre 1932, n° 47).

EITEL. — Au sujet de la formation de calculs biliaires composés uniquement de pigments (*Klin-Woch.*, n° 41, 10 octobre 1931, p. 1905).

R. ELMAN et E. A. GRAHAM. — Pathogénie de la vésicule fraise (*Arch. of Surgery*, janvier 1932).

N. W. ELTON et E. DEUTSCH. — Concentration et précipitation de bilirubine dans la vésicule biliaire et les canaux biliaires ; études expérimentales sur le chat et le chien (*Arch. path.*, juin 1933, p. 818).

NOEL FIESSINGER. — La lithiase biliaire in *Traité Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix*, t. XII, p. 228 ; 3^e édit. 1927.

NOEL FIESSINGER. — Les ictères toxiques et leur traitement (Maloine, 1913).

NOEL FIESSINGER. — Le rôle du foie dans la pathogénie de la lithiase (*Rapport au Congrès international de la Lithiase biliaire*, Vichy, 1932).

FLANDIN. — Pathogénie de la lithiase biliaire (*Thèse*, Paris, 1912).

L. FOURNIER. — Origine microbienne de la lithiase biliaire (*Thèse*, Paris, 1896).

M. GARNIER et R. PRIEUR. — Lithiase biliaire, in *Traité Roger, Widal et Teissier*, fasc. XVI, p. 861).

GOSSET, LOEWY, et MAGROU. — Sur le mode de formation des calculs biliaires de cholestérine (*Bull. et Mém. Soc. nat. de Chir.*, 1924, p. 1391).

GOSSET, DUVAL, BERTRAND et MOUTIER. — Les calculs vésiculaires intra-muraux (*La Presse Médicale*, n° 11, 5 février 1930).

P. HARVIER et J. CAROLI. — Les lésions du foie dans les ictères lithiasiques (*Congrès intern. de la Lithiase biliaire*, Vichy, 1932).

C. A. HOSPERS. — Production expérimentale de calculs (*Arch. of Pathol.*, juillet 1932).

HUNT DAVIS et BOYDEN. — Lésions vésiculaires après ligature du canal cystique (*Anat. Records*, 1931, n° 49, p. 285).

C. F. W. ILLINGWORTH. — Cholestérose de la vésicule biliaire (*British Journ. of Surgery*, octobre 1929).

MIGNOT. — Recherches expérimentales et anatomiques sur les cholestécystites (*Thèse Paris*, 1896).

O. MOÏSE. — Sur la rareté de la lithiase biliaire chez les grands éthyliques avec cirrhose du foie (*Thèse*, Paris, 1932).

P. E. MORHART. — La lithiase biliaire. Altérations humorales et hépatiques (*Revue de Pathol. comparée et d'hygiène génér.*, n° 437, février 1933).

D. H. PATEY. — Conceptions modernes de la formation des calculs biliaires (*British Med. Journ.*, n° 3776, mai 1933).

PHEMISTER, REWBRIDGE et RUDISIL. — Calculs biliaires de carbonate de chaux et calcification de la vésicule dus à l'obstruction du canal cystique (*Ann. of surgery*, XCIV, n° 4, octobre 1931, *The Journ. of the Amer. méd. Assoc.*, 1^{er} décembre 1931, vol. 97, n° 25, p. 1843).

PHEMISTER et HASTINGS. — Calculs biliaires de carbonate de chaux ; leur production expérimentale (*Annals of Surgery*, octobre 1932).

F. RAMONT, J. DIMITRESCO POPIVICI et H. DANY. — A propos de l'étiologie de la lithiase vésiculaire. (Communication au *Congrès international de la lithiase biliaire*, Vichy, 1932).

ROVSING. — Pathogénie des calculs biliaires et indications opératoires (Masson, édit., 1928).

E. STRANSKY. — Etude pharmacologique de la sécrétion biliaire (*Chemical Abstracts*, 1932, p. 525).

WALS. — Etiologie des calculs biliaires (*Arch. of Pathology*, n° 5, mai 1933).

L. R. WHITAKER. — Rôle de la stase biliaire dans la production des calculs biliaires (*Surg. Gynec. Obst.*, vol. XLVIII, n° 3, mars 1929, p. 396).

BRYAN WILLIAMS et S. M. LACHLAN. — L'étiologie des cholécystites ; étude bactériologique (*The Lancet*, n° 5581, 16 août 1930).

3^e PARTIE

Réalisation expérimentale de quelques types d'angiocholécystites toxiques

1^o Tétraïode

M. CHIRAY, J. LESAGE et E. TASCHNER. — L'élimination hépatique de la tétraïodophénolphtaléine et ses rapports avec la cholécystographie (*La Presse médicale*, n° 88, 4 novembre 1934, p. 1605).

L. DELREZ et M. PARIS. — Cholécystographie et rythme d'élimination par le foie de la tétraïodphénolphtaléine (*La Presse médicale*, n° 6, 21 janvier 1931, p. 97).

C. G. JOHNSTON. — Etudes sur les fonctions de la vésicule biliaire ; absorption de tétraphénolphtaléine de soude (*Journ. Clin. Invest.*, 20 avril 1931, p. 9).

W. KORCHOW et M. OLCHOWSKAJA. — Les altérations anatomo-pathologiques dans les viscères d'un chien après introduction de la tétraïodphénolphtaléine par la voie intraveineuse (*Ann. de Röntg. et de Radiol.*, 1931, p. 105).

I. PAVEL, A. M. TANASESCO, I. DIMITRESCO et CIOMAC. — L'hépatographie expérimentale chez le chien (*Soc. méd. des hôp. de Bucarest*, n° 4, 1928).

I. PAVEL et ST M. MILCO. — Conséquences anatomo-pathologiques et fonctionnelles provoquées par l'administration de fortes doses de tétraïode chez le chien (*Soc. méd. des hôp. de Bucarest*, n° 8, 1929).

L. SECHEHAYE et S. KADRKA. — Valeur de la cholécystographie orale par administration de doses fractionnées (*La Presse Médicale*, n° 101, 20 décembre 1933, p. 2068).

2° Sels d'or

F. ARLOING, A. DUFOURT et DEMONFAUCON. — Sur la fixation de l'or dans les viscères des cobayes sains et des cobayes tuberculeux (*Comptes-rendus de la Soc. biol. de Lyon*, 21 mars 1932, t. CIX, p. 1047).

P. AMEUILLE et J. KLOTZ. — Aurothérapie de la tuberculose pulmonaire. Indications, dosage, résultats (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 novembre 1930).

P. AMEUILLE et V. HINAULT. — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire et leur traitement (*Paris médical*, 9 janvier 1932).

BONAFÉ et AZAM. — Ictère et aurothérapie (*Bull. méd. de la station d'Hauteville*, juillet 1929).

J. DEMONFAUCON. — Contribution à l'étude de l'élimination et de l'absorption de crysalbine (*Thèse de doctorat en Pharmacie*, Lyon, 1932).

DUFOUR, VACHON et BRUN. — Série récente d'accidents dus à la chrysothérapie (*Journal de Médecine de Lyon*, 5 avril 1933, p. 224).

F. DUMAREST. — Ictère et aurothérapie (*Bull. méd. de la station d'Hauteville-Lompnès*, juillet 1929).

F. DUMAREST. — Foie et chrysothérapie (*Hauteville médical*, juillet 1930).

F. DUMAREST, H. MOLLARD, P. PAVIE et P. LEFEVRE. — L'insuffisance hépatique légère ou latente dans la symptomatologie et l'évolution de la tuberculose pulmonaire (*Hauteville médical*, mai 1932).

F. DUMAREST, H. MOLLARD, P. PAVIE et P. LEFEVRE. — A propos des accidents et des résultats de la chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire (*L'Avenir médical*, n° 9, novembre 1931, p. 263).

F. DUMAREST, F. LEBŒUF, H. THIERS et H. MOLLARD. — Les troubles hépatiques chez les tuberculeux traités par les sels d'or (*Paris médical*, 14 janvier 1933, p. 33).

J. FOURCADE. — Les accidents thérapeutiques de la chrysothérapie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*Thèse Montpellier*, 1931).

P. GOURBILLON. — L'or, remède de tous les temps (*Thèse Montpellier*, 1929).

HINAULT et MOLLARD. — Le traitement aurique de la tuberculose (Vigot, Paris, 1934).

JAUNEAU. — Les accidents de la médication aurique. Leur polymorphisme (*Thèse Paris*, 1931).

E. KAHANE et V. STEFANESCO. — Application de la méthode de destruction nitro-sulfo-perchlorique à l'étude toxicologique de l'or (*Bull. de la Soc. de chimie biol.*, t. XV, n° 9, novembre 1933, p. 1239).

JULIEN Marie. — La chrysothérapie de la tuberculose pulmonaire (Baillière, édit. Paris, 1933).

Henri MOLLARD. — Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (Baillière, Paris, 1929).

Ch. ROUBIER et J. SAVOYE. — L'ictère sanocrysién (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 octobre 1928, p. 611).

V. STEFANESCO. — Contribution à l'étude de la toxicologie de l'or (*Thèse de doctorat en Pharmacie*, Paris 1933).

E. SIDI. — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie (*Thèse*, Paris, 1932).

TIFFENEAU. — La Pharmacologie en 1932 (*Paris médical*, 16 juillet 1932).

A. TZANCK. — Immunité, intolérance, biophylaxie (Masson, Paris, 1932).

A. TZANCK. — La notion de terrain. Son importance doctrinale (*La Presse médicale*, n° 16, 24 février 1934, p. 335).

Pasteur VALLERY-RADOT, E. GILBRIN et Mlle P. GAUTHIER-VILLARS.
— Mode d'élimination du métal dans les néphrites expérimentales par les sels d'or (*La Presse médicale*, n° 92, 18 novembre 1933, p. 1827).

3° Eosinate de césium

P. CHAILLEY-BERT, Ed. PEYRE et F. BERTILLON. — Sur l'élimination de l'éosinate de césium introduit par voie sanguine (*C. R. des Séances de la Soc. de Biol.*, 17 décembre 1926, t. XCVII, p. 1676).

P. CHAILLEY-BERT, P. GIRARD et Ed. PEYRE. — Sur l'élimination de certains colorants (*C. R. des Séances de la Soc. de Biol.*, 20 juillet 1929, t. CI, p. 1059).

P. GIRARD et Ed. PEYRE. — Conséquences physiologiques de la modification de l'état colloïdal du plasma par certains colorants fluorescents. Sensibilisation anaphylactique empêchée. (*C. R. des Séances de la Soc. de Biol.*, 19 juin 1926, t. XCV, p. 181).

P. GIRARD et M. PEYRE. — L'éosinate de césium modificateur de l'état colloïdal du plasma sanguin (*Comm. à l'Acad. des Sciences*, 5 juillet 1926, t. CLXXXIII, p. 84).

H. GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON. — Traitement des accidents précoces de l'arsenic par l'éosinate de césium (*Soc. de Dermat. et Syphil.*, séance du 9 décembre 1926, n° 9, p. 691).

H. GOUGEROT, Ed. PEYRE et Mlle Fr. B. LÉVY. — Réactions de défense, pexie et éliminations cutanées. L'épreuve de l'éosinate de césium (première note) (*Soc. de Dermat. et Syphil.*, séance du 12 novembre 1931, p. 1325).

H. GOUGEROT, Ed. PEYRE et Mlle F. B. LÉVY. — L'épreuve de l'éosinate, nouveaux documents (zona, dermo-graphisme, etc...) (*Soc. de Dermat. et de Syphil.*, séance du 14 janvier 1932, p. 100).

H. GOUGEROT, MERKLEN et DUREL. — Guérison actuelle d'un érythème annulaire centrifuge par une injection d'éosinate de césium (*Soc. de Dermat. et de Syphil.*, séance du 14 janvier 1932, p. 103).

H. GOUGEROT, OBERLING et PEYRE. — Histologie des colorations produites par l'injection veineuse d'éosinate de césium (*Soc. de Dermat. et de Syphil.*, séance du 14 janvier 1932, p. 104).

H. GOUGEROT et M. ALBEAUX-FERNET. — Pexie de l'éosinate de césium dans les intradermo, épidermo et cuti-réactions (*Bull. de la Soc. fr. de Dermat. et de Syphil.*, 6 juillet 1933, p. 1312).

H. GOUGEROT et M. ALBEAUX-FERNET. — Erythème salicylique chez

un psoriasique fixant l'éosinate de césium ; régression du psoriasis. Hypothèses pathogéniques (*Bull. de la Soc. fr. de Dermat et de Syphil.*, 9 novembre 1933).

4° Synthaline

ADLER. — Les effets secondaires de la synthaline et les moyens d'y obvier (*Klin. Woch.*, n° 11, 12 mars 1927).

E. G. B. CALVERT. — Observations sur le traitement du diabète par la synthaline (*The Lancet*, t. CCXIII, 24 septembre 1927).

H. CHABANIER et M. LEBERT. — Intérêt pratique de la synthaline dans la thérapeutique du diabète (*La Presse médicale*, n° 44, 1^{er} juin 1927, p. 690).

FRANCK, NOTHMANN et WAGNER. — Le traitement du diabète par la synthaline (*Klin. Woch.*, 1926, n° 45, 1928 ; n° 42 et *D. med. Woch.*, 1926, n° 47, 49, 50).

R. PRIESEL et R. WAGNER. — Traitement synthalinique du diabète infantile (*Klin. Woch.*, 1927, n° 19, p. 8884).

RATHERY. — L'action de la synthaline sur le diabète (*Paris Médical*, 24 septembre 1927, p. 217).

RATHERY, MILLOT et KOURILSKY. — (Idem. *C. R. Soc. biol.*, t. XCVII, 1927, p. 523).

RATHERY et KOURILSKY. — Revue des maladies de la nutrition (*Paris Médical*, 4 mai 1929, p. 415).

H. SCHWAB. — Le traitement du diabète par la synthaline et la synthaline B. (*Paris Médical*, 13 juillet 1929).

M. WOLF. — Le traitement par voie buccale du diabète par une substance synthétique à action analogue à l'insuline (*La Presse Médicale*, n° 17, 26 février 1927, p. 260).

5° Tétrachlorure de carbone

ARTHUR BERNARD. — Recherches sur le mécanisme des accidents consécutifs à l'ingestion du tétrachlorure de carbone. Rôle du calcium (*Thèse vétérinaire*, Paris, 1933).

J. L. BOLLMAN, F. C. MANN. — Lésions expérimentales du foie (*Annals of Internal Medicine*, vol. 5, n° 5, décembre 1931, p. 699-712).

W. L. BUTSCH. — Cirrhose du foie causée par le tétrachlorure de carbone (*The Journal of the Amer. med. assoc.*, 27 août 1932 ; vol. 99 ; n° 9, p. 729).

ANDRÉ-ÉMILE JEULAIN. — Contribution à l'étude de l'intoxication par le tétrachlorure de carbone (*Thèse*, Paris 1933).

M. C. HALL. — L'emploi du tétrachlorure de carbone pour le traitement de l'hélminthiase (*Journ. of the Amer. méd. Assoc.*, 19 novembre 1921, p. 1641, t. LXXVII).

C. N. LEACH. — Le traitement de l'hélminthiase par le tétrachlorure de carbone (*Journ. of the Amer. méd. Assoc.*, 1^{er} juin 1922).

LAMSON, MINOT, ROBBINS. — Moyens préventifs et thérapeutiques employés dans l'intoxication par le tétrachlorure de carbone (*Journ. of the Amer. méd. Assoc.*, 4 février 1928, p. 345).

LAMSON, WING. — Action sanguine du tétrachlorure de carbone (*Journ. Biol. chem.*, 1926, p. 34).

LAMSON, WING. — Intoxication par le tétrachlorure de carbone (*Journ. Pharm. Exper. Thér.*, 1926, p. 399).

A. M. LACQUET. — Pathologie expérimentale du foie : effets du tétrachlorure de carbone sur le foie normal et sur le foie en voie de régénération après hépatectomie partielle (*Arch. of Pathol.*, août 1932).

PHELPS. — Intoxication par le tétrachlorure de carbone (*Journ. of the Amer. méd. Assoc.*, 1924, t. LXXXII, p. 1254).

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

I. — Histophysiologie de la vésicule biliaire.....	23
II. — La notion de la fragilité épithéliale de la vésicule biliaire.	33
III. — Le rôle de la vésicule dans les éliminations biliaires.....	36

DEUXIÈME PARTIE

I. — L'existence de lésions vésiculaires aseptiques	53
II. — Individualisation de quelques aspects cliniques de cholécystites toxiques.....	64
III. — Cholécystites toxiques et lithiasé. Interprétation du problème de la lithiasé d'après les données actuelles.....	88

TROISIÈME PARTIE

I. — Réalisation expérimentale de diverses angiocholécystites toxiques.....	104
Tétraïodphénolphtaléine.....	110
Sels d'or	120
Eosinate de césium.....	129
Synthaline.....	138
Tétrachlorure de carbone.....	141
Huile chloroformée	152
II. — Interprétation globale des résultats histologiques de nos expériences	154
CONCLUSIONS.....	163
BIBLIOGRAPHIE	166

